

# GLP-1 药物行业深度：研发历史、市场现状、 产业链及相关公司深度梳理

GLP-1 药物作为降糖减肥的重要药物类别，近年来备受关注并取得了显著的发展。这些药物通过模拟人体胰岛素样多肽-1（GLP-1）的作用，有效地降低血糖水平，并改善患者生活质量和疾病管理方面发挥着关键作用。目前 GLP-1 药物市场正处于快速增长的阶段。据市场研究机构的数据显示，全球糖尿病及肥胖患者不断增加，这为 GLP-1 药物的需求提供了巨大的潜力，国内外研发势头强劲。未来 GLP-1 药物还将在心血管疾病和非酒精性脂肪肝等领域发挥治疗作用。

这份报告旨在对 GLP-1 药物行业进行详尽的分析，包括其发展趋势、市场现状等。我们将探讨 GLP-1 药物在各个领域中的研发创新和治疗效果，并对产业链及相关公司进行梳理，以帮助读者更全面地了解 GLP-1 行业的情况。

## 目录

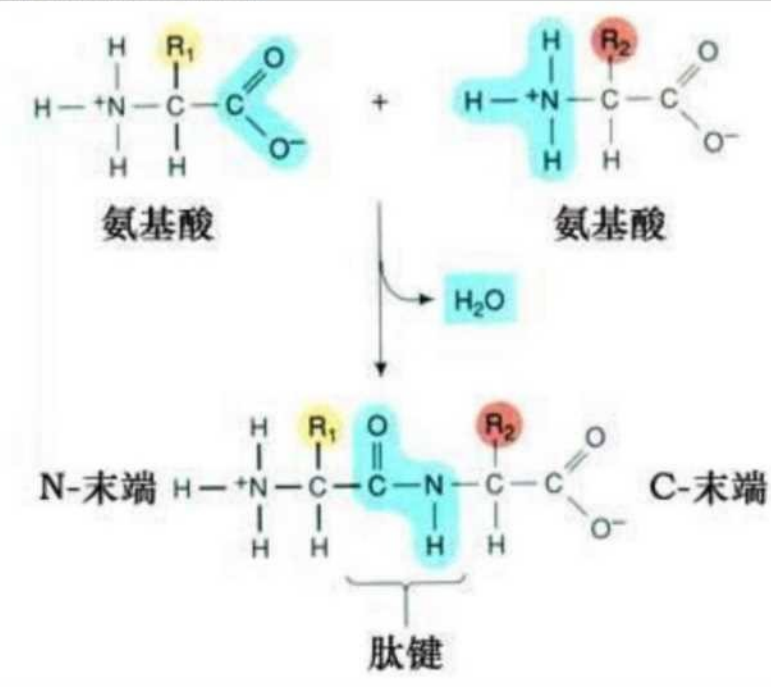
一、GLP-1 药物概述	1
二、GLP-1 研发历史梳理	3
三、市场现状	9
四、产业链概述	11
五、应用领域	18
六、相关公司	28
七、参考研报	33

## 一、GLP-1 药物概述

### 1、多肽药物

Peptide（多肽）是指通过酰胺键或肽键相连的氨基酸（AAs）链。共价肽键是氨基酸通过缩合反应形成的，一个氨基酸的  $\alpha$ -羧基基团与另一个氨基酸的  $\alpha$ -氨基基团缩合产生水形成肽键。肽链中的一个氨基酸单位称为“残基”。肽键的形成导致水的流失。肽的“主干”是肽键，侧链是可变的，它也是蛋白质水解的中间产物。蛋白质包含多个肽链，一般分子量（MWs）小于 10,000 道尔顿或少于 50 个 AA 的分子称为多肽，超过该数值则称为蛋白质，介于小分子化学药和蛋白类药物之间。

图1：氨基酸缩合为肽过程

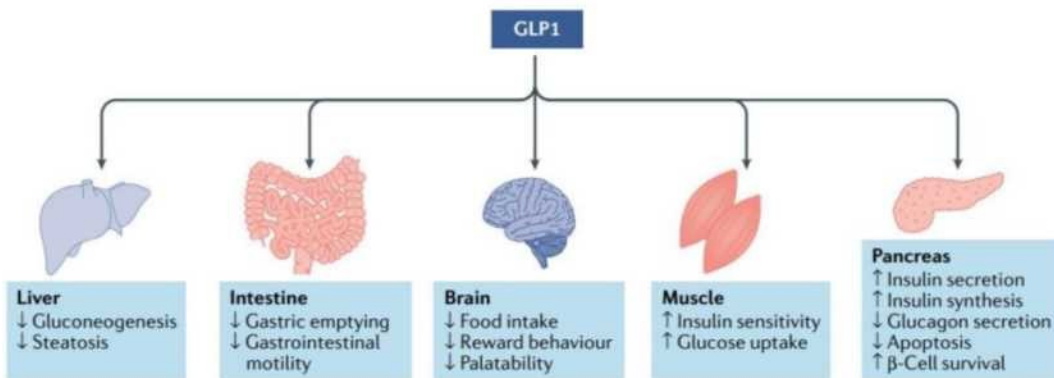


肽类药物在小分子药物和生物制剂之间占有独特的药学空间。2019年多肽药物占全球医药市场的5%，2019年全球销售额超过500亿美元。在过去的60年里，批准的数量稳步增长，全球肽治疗市场的同比增长为7.9%。胰岛素类似物占据肽药品收入的50%（250亿美元），其次是胰高血糖素样肽1（GLP-1）受体激动剂dulaglutide。目前获批的多肽类药物中，大多数是激动剂。

## 2、GLP-1：降糖和减肥药物研发的明星靶点

胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1, GLP-1）是一种由肠道L细胞分泌的激素，其受体（GLP-1R）广泛分布于包括中枢神经系统、心血管系统、肌肉、胃肠道在内的多个器官和组织。GLP-1具有葡萄糖浓度依赖性降糖作用，其受体激动剂（GLP-1RA）能模拟GLP-1的生理作用，是治疗糖尿病与肥胖症的重要药物。此外，GLP-1RA亦对心血管系统、肾脏、中枢神经系统等有保护作用。

图表1：GLP-1的生物学机制



来源：Anti-obesity drug discovery: advances and challenges, Nature Reviews, 国联证券研究所

### 3、全球已获批上市的 GLP-1 多肽类药物

目前全球已上市多款 GLP-1 多肽类药物，包括每日注射产品（艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽和贝那鲁肽等），周注射制剂（艾塞那肽微球、阿必鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽、替尔泊肽和聚乙二醇洛塞那肽等）、以及口服司美格鲁肽等。目前上述药物均已获批用于 2 型糖尿病的治疗，但其中仅有利拉鲁肽、司美格鲁肽、贝那鲁肽肥胖减重适应症。

表1：全球已获批上市 GLP-1 多肽类药物

药品名称	公司	适应症	使用频率	首次获批时间	2022 销售额 (亿美元)
Byetta (艾塞那肽)	阿斯利康	2 型糖尿病	一日 2 次	2005 (US)	0.73
Victoza (利拉鲁肽)	诺和诺德	2 型糖尿病	一日 1 次	2009 (EU)	17.46
Bydureon (艾塞那肽微球)	阿斯利康	2 型糖尿病	一周 1 次	2011 (EU)	2.8
Lyxumia (利司那肽)	赛诺菲	2 型糖尿病	一日 1 次	2013 (EU)	/
Tanzeum (阿必鲁肽)	GSK	2 型糖尿病	一周 1 次	2014 (EU)	/
Saxenda (利拉鲁肽)	诺和诺德	肥胖	一日 1 次	2014 (US)	15.13
Trulicity (度拉糖肽)	礼来	2 型糖尿病	一周 1 次	2014 (US)	74.4
谊生泰 (贝那鲁肽)	仁会生物	2 型糖尿病	一日 3 次	2016 (CN)	/
Ozempic (司美格鲁肽)	诺和诺德	2 型糖尿病	一周 1 次	2017 (US)	84.65
孚来美 (聚乙二醇洛塞那肽)	豪森药业	2 型糖尿病	一周 1 次	2019 (CN)	/
Rybelsus (司美格鲁肽)	诺和诺德	2 型糖尿病	口服	2019 (US)	16
Wegow (司美格鲁肽)	诺和诺德	肥胖	一周 1 次	2021 (US)	8.77
Mounjaro (替尔泊肽)	礼来	2 型糖尿病	一周 1 次	2022 (US)	4.83

资料来源：医药魔方，公司财报，安信证券研究中心

## 二、GLP-1 研发历史梳理

### 1、GLP-1RA 药物发展历史

自天然 GLP-1 发现后，GLP-1RA 药物经历了从短效 GLP-1 药物到长效 GLP-1 药物的转变过程，在适应症上也从 II 型糖尿病拓展到减重，并有望进一步扩展到慢性心血管疾病、慢性肾炎、非酒精性脂肪肝和阿尔兹海默症等。

1985 年，天然 GLP-1 首次被发现，由 31 个氨基酸组成的肽链，通过进食反应分泌（直接腔内刺激和间接神经刺激），其以葡萄糖依赖性方式增加胰岛素分泌的机理可弥补当时糖尿病治疗方案可能造成低血糖的缺陷。然而，GLP-1 的半衰期极短，分泌 2min 后就会被二肽基肽酶 4（DPP-4）降解，基于此人们设计了 DPP-4 抑制剂。1990 年 Exendin-4 被发现，它是一种在希拉毒蜥唾液中发现的激素，具有促胰岛素分泌和抗高血糖活性，相比 GLP-1 具有更长的半衰期。2005 年，Exendin-4 人工合成成品艾塞那肽作为首款 GLP-1RA 药物获批上市，拉开了 GLP-1RA 赛道竞争的帷幕。

2009-2010 年，诺和诺德的利拉鲁肽在欧美获批治疗 2 型糖尿病，成为首个一天一次给药的 GLP-1RA 注射液，半衰期 13h。之后礼来基于融合蛋白技术开发了首个一周一次给药的 GLP-1RA 药物度拉糖肽，

并在 2014 年获得 FDA 批准上市。2017 年诺和诺德则成功地在利拉鲁肽基础上推出了重磅产品——司美格鲁肽，也是迄今最成功的长效 GLP-1RA 产品，在强效降糖和减重的同时兼具心血管获益。作为回应，礼来则在 2022 年推出了全球首款 GLP-1/GIP 双激动剂替尔泊肽。

图表 2: GLP-1RA 药物发展历史



来源：The incretin hormone GLP-1 and mechanisms underlying its secretion, journal of diabetes, FDA 官网，国联证券研究所

## 2、GLP-1 行业技术发展趋势

纵观 GLP-1 药物发展史，**提高患者依从性**和**提升产品疗效**这两条主线贯穿了其升级和迭代历程。早期的 GLP-1RA 药物如艾塞那肽和贝那鲁肽需每日注射 2-3 次，频繁的给药频次和注射给药方式给患者在临床使用上带来了不佳的体验。

目前提高 GLP-1RA 药物患者依从性的开发思路主要包括：**1) 长效化**，将给药频次从每日 2-3 次降低到每日 1 次、每周 1 次甚至更低；**2) 口服化**，将注射给药方式改为口服给药。在提升 GLP-1 产品疗效方面，考虑 GLP-1 受体在体内多个组织和器官广泛分布，且疗效与安全性已得到充分验证，可与其他受体协同调节关键靶组织的代谢；目前主要通过：**1) 多靶点协同**，设计以 GLP-1 为核心的多靶点激动或拮抗剂；**2) 复方制剂**，将 GLP-1 受体激动剂与长效人胰淀素（IAPP）类似物等其他具备协同作用的药物组合成为复方剂型，实现对 GLP-1 产品的升级迭代。

图表 3: GLP-1 药物研发里程碑

药物	GLP-1 受体激动剂				
	天然 GLP-1	短效多肽	长效多肽	口服多肽	口服小分子
临床里程碑	Nauck et al. 1993	Fineman et al. 2003	Nauck et al. 2006	Davies et al. 2017	Saxena et al. 2021
批准使用	NA	2005	2009	2019	暂无
半衰期 (t1/2)	~2 min	~3 h	1 周	1 周	~4-8h
给药方式	静注或皮下连续推注	皮下注射 (2-3 次/天)	皮下注射 (1 次/天, 1 次/周)	口服 (1 次/天)	口服 (1-2 次/天)
分子量 (Da)	~3,298	~4,187-4,860	~4,114-73,000	~4,114	~556
临床使用要求	连续输注	主要作用于餐后血糖	主要作用于空腹血糖	晨起空腹服用, 服药半小时内不能进食/饮水/服用其他药物	服用药物与是否进食无关
代表性药物	GLP-1	艾塞那肽、贝那鲁肽	利拉鲁肽、司美格鲁肽、替尔泊肽、聚乙二醇洛塞那肽	口服司美格鲁肽 (Rybelsus)	LY3502970、danuglipron、PF-07081532

来源: Another milestone in the evolution of GLP-1-based diabetes therapies. Nature Medicine, 国联证券研究所

### (1) 长效化

目前的 GLP-1 药物可分为短效 GLP-1 药物 (如艾塞那肽和利司那肽) 与长效 GLP-1 药物 (例如利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽等) 两类。短效药物主要通过抑制胃排空来降低餐后血糖水平, 而长效药物对空腹血糖水平有更强的作用, 这主要通过其促胰岛素和抑制胰高血糖素分泌的作用介导。两类药物均有较好的降血糖作用, 但凭借更好的患者依从性, 长效药物有望成为市场主流。

图表 4: 短效和长效 GLP-1 药物对比

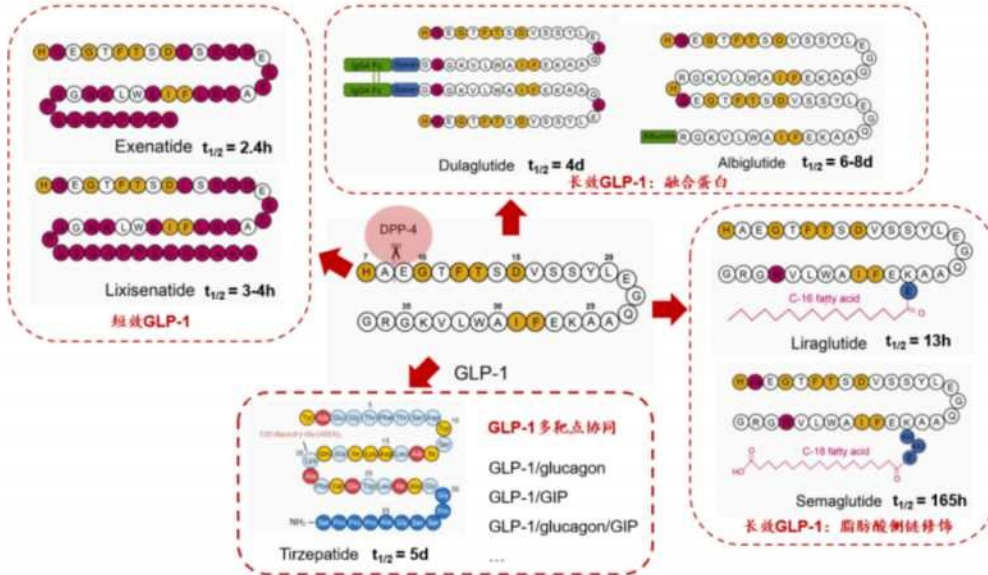
指标	短效 GLP-1 药物	长效 GLP-1 药物	
作用机制	空腹胰岛素分泌	中度刺激	显著刺激
	餐后胰岛素分泌	降低	中度刺激
	胰高血糖素分泌	降低	降低
临床作用	胃排空率	延迟	延迟
	空腹血糖	中度降低	显著降低
	餐后高血糖	显著降低	中度降低
	血压	降低	降低
	心率	无影响或适度增加	中度增加
	减重	0-2bpm	2-5bpm
	减重	1-5kg	2-5kg
	胃肠道不良反应	20-50%	20-40%

来源: GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus, Adv. Exp. Med. Biol., 国联证券研究所

常见的 GLP-1RA 长效化改造方式包括化学结构修饰、改变制剂途径和给药装置等。化学结构修饰途径主要包括: 1) 通过对酶切位点进行定点修饰, 以减少 DPP-4 的快速降解; 2) 通过与白蛋白、抗体或聚乙二醇 (PEG) 等聚合物结合, 增加药物相对分子质量, 减少肾脏快速滤过; 3) 通过与脂肪酸偶联,

增加对白蛋白的亲和力，以延长药物作用时间。制剂途径和给药装置并不改变药物本身，而是通过改变药代动力学和药效学性质，如通过微球结构以延长药物作用时间。

图5: GLP-1RA 结构改造技术路线

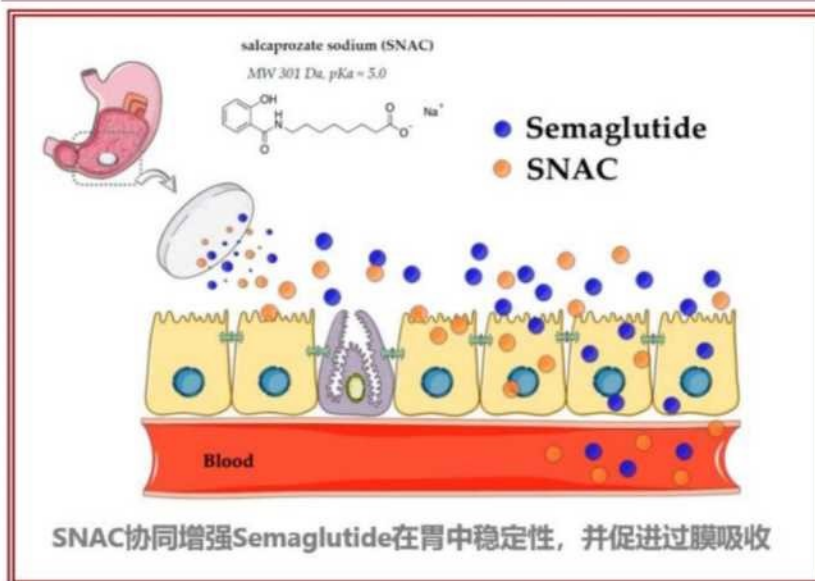


来源: Battle of GLP-1 delivery technologies, Advanced Drug Delivery Reviews: Designing a Dual GLP-1R/GIPR Agonist from Tirzepatide: Comparing Residues Between Tirzepatide, GLP-1, and GIP, Drug Design, Development and Therapy, 国联证券研究所

## (2) 口服化

在口服制剂方面，目前唯一上市的口服 GLP-1RA 为诺和诺德的司美格鲁肽 (Rybelsus)，通过在原多肽分子基础上加入吸收促进剂 N-(8-[2-羟基苯甲酰基]-氨基) 辛酸钠 (SNAC) 实现：1) 短暂提升胃内局部 pH 值，减少胃蛋白酶对多肽药物的降解；2) 与多肽药物形成疏水性离子对，改善透膜能力，从而增加口服多肽给药途径的生物利用度。作为一款标志性的口服多肽药物，司美格鲁肽的研发思路值得后续多肽口服制剂借鉴。

图6: 诺和诺德/Emisphere 的 Eligen® 口服剂型递送平台



来源: Intestinal Permeation Enhancers for Oral Delivery of Macromolecules: A Comparison between Salcaprozate Sodium (SNAC) and Sodium Caprate (C10), Pharmaceutics, 国联证券研究所

此外，口服小分子 GLP-1RA 药物的开发亦在持续推进中。小分子激动剂的开发起步早，但进展相对缓慢，由于 GLP-1R 的 N 端胞外域结构复杂，且需要发生特定的构象改变才能活化，因此开发小分子 GLP-1R 激动剂的难度较大。目前研发进度最快的小分子 GLP-1 产品为礼来的 Orforglipron，三个适应症（II 型糖尿病，肥胖，心血管风险）均已进入 III 期临床阶段。

表：全球进入临床阶段的小分子GLP-1类药物

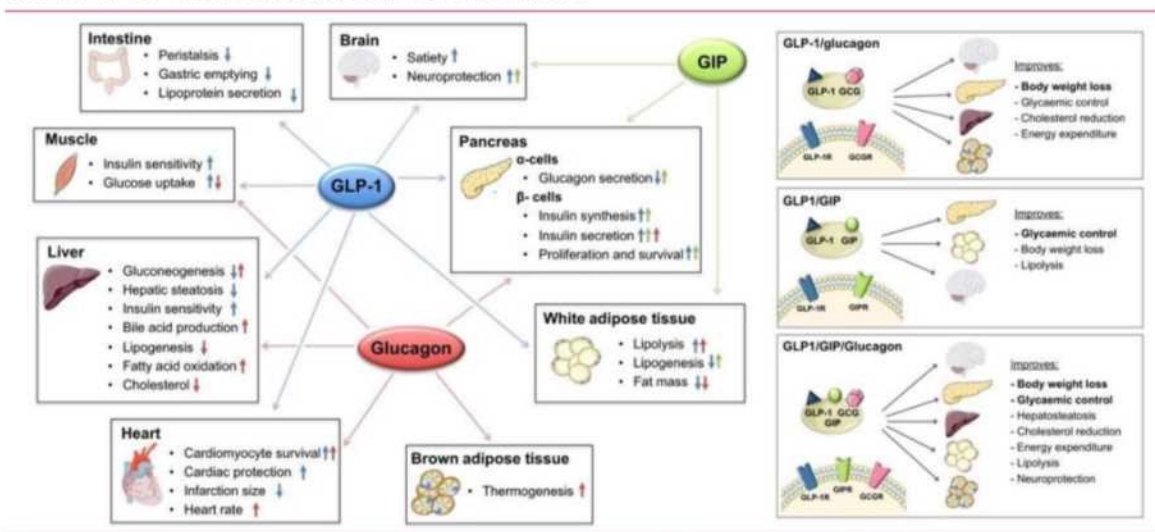
药品名称	研发机构	疾病	最高研发阶段(全球)
Orforglipron	Eli Lilly;Chugai Pharmaceutical	II型糖尿病;肥胖;心血管风险	III期临床
GSBR-1290	硕迪生物	II型糖尿病;肥胖	II期临床
RGT-075	锐格医药	II型糖尿病	II期临床
TTP273	Daewon Pharmaceutical;华东医药;vTv Therapeutics	II型糖尿病	II期临床
Danuglipron	Pfizer	II型糖尿病;肥胖;非酒精性脂肪性肝炎	II期临床
Lotiglipron (停止)	Pfizer;Sosei	II型糖尿病;肥胖	II期临床
Pegapamodutide	Eli Lilly;Transition Therapeutics;领康医药	II型糖尿病	II期临床
NPM-119	Vivani Medical	II型糖尿病	II期临床
HRS-7535	恒瑞医药	II型糖尿病	II期临床
MDR-001	德睿智药	II型糖尿病;肥胖	I/II期临床
CT-996	Carmot Therapeutics	肥胖;II型糖尿病	I期临床
ECC5004	诚益生物	II型糖尿病;肥胖;非酒精性脂肪性肝炎	I期临床
HDM1002	华东医药	II型糖尿病	I期临床
K-757	Kallyope	肥胖	I期临床
K-833	Kallyope	肥胖;II型糖尿病	I期临床
XW014	先为达生物	II型糖尿病;脂肪肝;非酒精性脂肪性肝炎;肥胖	I期临床

### (3) 多靶点协同

GLP-1 受体 (GLP-1R) 在人体的血糖平衡调节、脂肪代谢、食物摄入等过程中起到关键调节作用，除此之外，胰高血糖素受体 (GCGR)、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体 (GIPR)、成纤维细胞生长因子 21 受体 (FG21R) 等也在这些代谢过程中扮演了重要的角色。

例如 GLP-1R、GIPR 和 GCGR 均存在于胰腺 β 细胞中，在调节血糖平衡的过程中，可通过激活 GLP-1R 和/或 GIPR 和/或 GCGR 改善 β 细胞功能，保护胰岛的同时提高胰岛素分泌，控制血糖。GLP-1R 受体的激活可影响中枢神经产生厌食感，以及延缓胃排空来降低食物摄入，而激活 GCGR 可起到减少脂肪生成和提高脂肪转化为热能的效果，因此 GLP-1R/GCGR 双激动剂可在减少食物摄入的同时提升能耗，从而实现更好的减重效果。

图表 7：以 GLP-1 为核心的多靶点协同调节人体代谢过程



来源：Peptide-based multi-agonists: a new paradigm in metabolic pharmacology, J Intern Med., 国联证券研究所

除了 GLP-1R/GCGR 双靶点药物之外，GLP-1R/GIPR 双靶点、GLP1R/GIPR/GCGR 三靶点药物等也属于 GLP-1 多靶点协同药物开发的重点方向。

表 5：多靶点在研情况

靶点	公司	药品	阶段
GLP1-R/GIPR	礼来	替尔帕肽 / Tirzepatide	T2DM(上市) 肥胖 (提交上市)
	Carmot	CT-868	II 期
	诺和诺德	NNC0090-2746	II 期 (终止)
	安进	AMG-133	II 期 (注册), 给药周期四周一次
	豪森药业	HS-20094	II 期
	恒瑞医药	HRS9531	II 期
	华东医药 / SCOHIA	SCO-094	I 期
	罗氏	MAR-701	I 期
	和泽医药	HZ010	I 期
	中国生物制药/鸿运华宁	GMA106	澳洲临床 1 期
	阿斯利康	Cotadutide	II / III 期
	信达 / 礼来	IBI362/Mazdutide	III 期
	默沙东	Efinopegdutide	II 期
GLP1-R/GCGR	Altimmune	Pemvidutide	II 期
	勃林格殷格翰	BI-456906	II 期
	信立泰 / D&D Pharmtech	DD01	I 期
	默沙东	MK-8521	I 期 (终止开发)
	派格生物	PB-718	I 期
	安国微创	TB001	I 期
	恒瑞医药	SHR-1816	I 期
GLP1-R/GLP2-R	Zealand	dapiglutide	II 期
GLP-1R/FGF21	勃林格殷格翰	YH-25724	I 期
	东阳光	HEC88473	I 期
GLP-1R/GCGR /FGF21R	道尔生物	DR10624	I 期
	礼来	Retatrutide	III 期
GLP1-R/GCGR /GIPR	Hanmi	HM-15211	IIb 期
	诺和诺德	NN-9423	I 期 (终止)

资料来源：医药魔方，西部证券研发中心

#### (4) 复方制剂

基于 GLP-1 的复方制剂组合疗法也可带来更多临床获益。如胰淀素 (Amylin, 又称胰淀粉样多肽 IAPP) 可通过减少胰高血糖素分泌降低餐后血糖。与 GLP-1 类似, 胰淀素类似物也可通过作用于中枢神经产生厌食感, 以及减缓胃排空诱导饱腹感, 从而实现减重效果。长效人胰淀素 (IAPP) 类似物可与 GLP-1 受体激动剂组成复方制剂, 用于 II 型糖尿病和肥胖的治疗。除了已上市的两款胰岛素与 GLP-1 受体激动剂复方剂型外, 目前在研的复方制剂主要包括 GLP-1 和 GIP、GLP-1 和 GCGR 等组合。



## 三、市场现状

### 1、GLP-1 药物市场规模

GLP-1 药物具备强效降糖疗效，与现有临床常用口服药物相比，GLP-1 没有低血糖和体重增加副作用，相反显示较好得减重效果。2020 年全球 GLP-1 药物市场规模约 131 亿美元，主要由诺和诺德和礼来占领，两家公司合计占比 95%左右。未来长效 GLP-1 药物市场规模将快速扩增，预计 2025 年全球 GLP-1 药物市场规模将增至 282 亿美元，2030 年增至 407 亿美元。

图 1：全球 GLP-1 药物市场规模预测/亿美元



资料来源：Frost&Sullivan，西部证券研发中心

### 2、GLP-1 增速强劲，司美格鲁肽为超级大爆款

受益于降糖与减重市场的扩展，近年来 GLP-1 多肽类药物全球销售规模不断突破。根据医药魔方统计，2022 年全球已获批上市 GLP-1 多肽类药物整体销售规模已达 225 亿美元规模以上，其中销售最居前两位的产品 Ozempic（司美格鲁肽）、Trulicity（度拉糖肽）销售额分别达 84.65 亿美元、74.4 亿美元。GLP-1 药物增长超预期，海外巨头诺和诺德与礼来均上调 23 年全年业绩预期。

表 1：2015-2022 年主流 GLP-1 药物销售额/亿美元

亿美元	商品名	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
利拉鲁肽	Victoza	26.83	29.6	35.41	38.56	32.88	27.7	22.86	15.08
	yoy		10%	20%	9%	-15%	-16%	-17%	-34%
	占利拉比	98%	93%	90%	86%	79%	77%	67%	50%
	Saxenda	0.68	2.34	3.89	6.13	8.52	8.30	11.12	15.12
利拉鲁肽合计	yoy		243%	66%	57%	39%	-3%	34%	36%
	占利拉比	2%	7%	10%	14%	21%	23%	33%	50%
	利拉鲁肽合计	27.51	31.94	39.30	44.69	41.40	36.00	33.98	30.20
yoy		16%	23%	14%	-7%	-13%	-6%	-11%	
司美格鲁肽-皮下	Ozempic				2.85	16.85	34.5	51.22	84.65
	Yoy					491%	105%	48%	65%
	占司美格鲁肽总销售额				100%	100%	92%	84%	77%
	司美格鲁肽-口服	Rybelsus					3.05	7.35	16
yoy							141%	118%	

占司美格鲁肽总销售额						8%	12%	15%
司美减肥针	Wegovy						2.23	8.74
yoy								292%
占司美总销售额							4%	8%
司美格鲁肽合计		2.85	16.85	37.55	60.8	109.39		
yoy			491%	123%	62%	80%		
度拉糖肽		2.49	9.26	20.30	31.99	41.28	50.68	64.72
yoy			272.14%	119.31%	57.61%	29.03%	22.78%	27.70%
替尔泊肽								4.83
主流 GLP-1 合计		30.00	41.20	59.60	79.53	99.52	124.23	159.50
yoy			37.33%	44.66%	33.44%	25.14%	24.83%	28.39%
利拉占比		91.71%	77.54%	65.94%	56.19%	41.59%	28.98%	21.30%
司美占比		0.00%	0.00%	0.00%	3.58%	16.93%	30.23%	38.12%
度拉占比		8.29%	22.46%	34.06%	40.23%	41.48%	40.80%	40.58%
替尔占比		0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	2.21%
减肥适应症		0.68	2.34	3.89	6.13	8.52	8.30	13.35
占比		2.28%	5.69%	6.53%	7.71%	8.56%	6.68%	8.37%

资料来源：诺和诺德年报、礼来年报、西部证券研发中心

### 3、GLP-1 药物在糖尿病领域份额提升，且为减肥适应症主流研究方向

2 型糖尿病治疗药物繁多，全球市场上近年来 GLP-1 多肽市场份额不断提升。目前 2 型糖尿病治疗药物主要有双胍类、胰岛素促分泌剂、α-糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类（TZD）、二肽基肽酶IV抑制剂（DPP4i）、SGLT2 抑制剂（SGLT2i）或 GLP-1 多肽类药物、胰岛素等，近年来 GLP-1 市场份额不断提升。参考诺和诺德 2022 年年报，2017 年至 2022 年胰岛素、GLP-1 多肽类、DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂整体市场规模 CAGR 达 4%，其中 GLP-1 多肽类达 19%，表明 GLP-1 多肽类降糖药市场规模快速提升。而 Globaldata 的数据也表明 2020 年 GLP-1 多肽类药物市场份额达 15%。同时国内市场 GLP-1 多肽的市场份额同样在不断提升中。

图14. 全球糖尿病药物规模及份额变化



资料来源：仁诺和诺德财报，安信证券研究中心

**GLP-1 减重等多适应症拓展，持续打开潜在市场空间。**目前 GLP-1 在所有降糖药中使用的患者比例不高，但销售额占比凸显。此外，除糖尿病市场外 GLP-1 不断开拓减重、NASH、CKD、AD 等新的适应证，在减重上临床数据显示 GLP-1 效果佳，随着 GLP-1 的放量以及适应症扩展，未来或仍将有较大的潜在市场空间。

## 四、产业链概述

### 1、产业链

**GLP-1 上游原材料供应商-中游 CDMO 服务商-下游药企。**GLP-1 上游为原材料供应商。公斤级别以上多肽 API 商业化生产涉及项目包括耗材相关、纯化环节、多肽原料药采购等。相关企业有**诺泰生物、圣诺生物、九洲药业、翰宇药业、奥锐特、普利制药、蓝晓科技、昊帆生物**等。产业链外包服务看，国内 CDMO 公司有**合全药业、凯莱英、九洲药业**等，搭建多肽团队及平台，提升 GMP 级别多肽产品交付能力。下游为药企，国内包含**信达生物、恒瑞医药、华东医药、通化东宝、石药集团、甘李药业**等。未来随着原研 GLP-1 药物专利到期，国内仿制药多点布局及多靶点创新药不断推进在研进展。

图 46：GLP-1 产业链全景图



资料来源：各公司官网，公司公告，医药魔方，西部证券研发中心

### 2、多肽原料药合成

**多肽药物大规模生产仍存在较高壁垒：**（1）工艺路线复杂，多肽原料药生产步骤多，使用不同的试剂、策略和方法均会导致各环节产生不同种类和量级的杂质，每个环节需要根据杂质和纯度等质量研究情况多次反馈调整。其生产经验性强，工艺中技术诀窍（know-how）多。（2）生产成本控制难度大（3）质量控制与纯化分离难度高，合成得到的粗产品中杂质多样且复杂，在多肽药物生产中除了纯度、含量、溶剂残留等检测项目外，还需要关注与结构及合成特点相关的一些检查项目，同时需要进行生物学安全性检查。

#### （1）全球范围 GLP-1 多肽药物原料药需求较大

考虑到 GLP-1 多肽药物在糖尿病领域份额的提升，在减重领域市场的快速扩张，以及未来可能潜在的 NASH 领域应用场景，GLP-1 多肽产业链下游对于上游原料药需求较大。以目前临床使用剂量最小的

GLP-1 多肽药物司美格鲁肽注射剂用量为基准，测算全球范围内 GLP-1 药物原料药最低程度的需求，在 GLP-1 药物在减重、糖尿病、NASH 患者治疗中渗透率为 3%、6%、6% 的中性假设下，得到 GLP-1 药物原料药在减重、糖尿病、NASH 领域的最低需求分别为 1944KG、1157KG、750KG，主要假设如下：

**(1) GLP-1 多肽药物：**考虑到司美格鲁肽注射剂相对其他在研 GLP-1 多肽类产品临床剂量更小，以司美格鲁肽注射剂为标准可测算 GLP-1 多肽类药物原料药的最小需求，注：考虑到在研 GLP-1 多肽多为注射剂，因此仅以司美格鲁肽注射剂为基准测算需求量，而不考虑口服司美格鲁肽（糖尿病适应症中口服剂型总体用药剂量是注射剂的 100 倍）。

**(2) 适用疾病领域：**目前 GLP-1 已获批用于减重、糖尿病适应症，未来有潜力应用于 NASH 适应症。

**(3) 药物渗透率：**参考前文假设，中性假设下 GLP-1 药物在减重、糖尿病、NASH 患者治疗中渗透率分别为 3%、6%、6%。

表15：全球 GLP-1 多肽药物原料药需求测算

	减重	糖尿病	NASH
用药时长（周）	26	52	52
单个患者每年用药量（mg）	37.8	25	25
全球患者人数（亿）	12	5.4	3.5
GLP-1 渗透率	3%	6%	6%
GLP-1 覆盖患者人数（万）	3600	3240	2100
所需制剂量(KG)	1360.8	810	525
制剂等过程损耗	70%	70%	70%
所需原料药(KG)	1944	1157	750

资料来源：沙利文，药物说明书，安信证券研究中心

## （2）多肽原料药的合成方法

多肽的合成方法可以分为化学合成+生物合成：

**多肽化学合成包含：液相合成+固相合成。1) 液相合成法分为 2 种，逐步合成和片段缩合。**逐步合成通常是从多肽链的 C 端逐步添加连接氨基酸直至整个多肽链完成。片段缩合一般先合成各个所需片段，再将片段缩合。优点在于成本低，保护基选择多，规模易放大，中间产物可以纯化且获得理化常数，适合短肽的合成；缺点在于每步反应后需要进行分离和纯化，当合成长肽链时，产率低过程繁琐。**2) 固相合成：**可嵌入非天然氨基酸，优点在于对于长度适中的肽产品收率和纯度较高。缺点在于对于 30 个氨基酸以上大小的多肽产率较低，纯度较低，且生产过程氨基酸的排序和数量要严格执行。

**多肽生物合成包含：**包括发酵法、基因工程法、酶解法等。其中发酵法是商业端应用较多的方法，优势是物料成本较低，但前期设备投入较大，且提纯较为复杂，工艺放大难度较高（放大后单位体积菌液收率可能下降）。

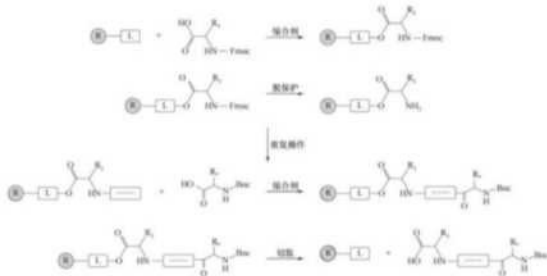
**半发酵：**对于结构较为复杂的多肽产品，在生产中通常将生物与化学合成法结合，即先利用发酵法制得多肽中间体，再通过化学合成得到目标肽段。

图：多肽合成方法对比

	化学合成法		生物合成法		
	液相合成法	固相合成法	发酵法	基因工程法	酶解法
<b>原理</b>	在液相中使氨基酸分子逐一连接形成目标肽段，分为逐步合成和片段缩合法	将目标肽的第一个氨基酸以共价键与载体(树脂)相连,以此为起点依次连接氨基酸形成肽段	利用微生物代谢获得多肽	基于DNA重组技术,通过DNA序列来控制多肽的序列生成	利用生物酶降解大分子动物或植物蛋白,获得小分子多肽
<b>优势</b>	保护基选择多,可随意进行非天然氨基酸修饰,成本低廉,易于放大,适用于合成短肽	方便迅速,后处理简单,自动化程度高,适用于合成中长肽,目前多肽合成的主要方法,可实现自动化批量合成	成本较低	表达定向性强,原料来源广泛,成本较低	专一性强,可获得比原蛋白质更多的功能
<b>缺点</b>	费时费力,需对中间产物提纯,合成范围小,一般在10个氨基酸内	氨基酸投料需过量,纯度不如液相法,可能存在副反应	前期投入大,产物提纯复杂,放大难度较高(每升多肽收率可能随体积放大下降)	高效表达难度大,分离困难,产率低,成本昂贵,难以用于规模生产	得到一系列多肽,分离纯化难度较大,不适用于合成单一的多肽

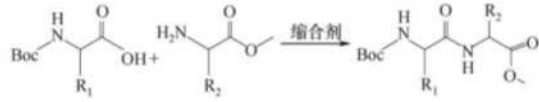
资料来源：肽研社，专肽生物，CNKI，德邦研究所

图 26：固相合成法示例



资料来源：《多肽药物制备工艺研究进展》，西部证券研发中心

图 27：液相合成法示例



资料来源：《多肽药物制备工艺研究进展》，西部证券研发中心

在商业化生产过程中，企业会综合考虑收率，纯度，分离难度等因素平衡选择成本可控的生产工艺。实际生产中可能会采取混合模式，如固相和液相化学合成法同时应用，液相合成法接合氨基酸合成片段，固相合成法接合片段得到更长链的肽，不断摸索在收率和纯度上达到一定的平衡。

目前已上市多肽药物如利拉鲁肽氨基酸片段长度 37 个，采用的生物合成法，司美格鲁肽严格意义上采用的是半生物合成，源于第 26 位赖氨酸接入了 C18 脂肪二酸侧链；礼来替尔泊肽采取的为固液合成法，氨基酸片段长度 39 个。

表 11：部分已上市多肽类药物合成方法情况

合成方法	基本特点	对应药物	氨基酸数量	适应症
液相合成法	适合氨基酸 10 以下的多肽，当多肽氨基酸数量增加时，产率和纯度指数级下降	地加瑞克	10 个氨基酸	治疗前列腺癌
固相合成法	优点在于嵌入非天然氨基酸，缺点在于对于 30 个氨基酸以上大小的多肽产率较低，纯度较低，且生产过程氨基酸的排序和数量要严格执行	艾塞那肽	39 个氨基酸	糖尿病
		利西拉肽	44 个氨基酸	糖尿病
固相合成法+液相合成混合模式	利用 SPPS 合成相对较短片段多肽-纯度较高，再利用 LPPS 将片段接合	恩夫他韦	36 个氨基酸	治疗 HIV
生物合成法	有两个缺点 (1) 由于 DNA 重组-细胞表达，非天然氨基酸无法嵌入；(2) 需要重组后修饰，引入非肽侧链。	替尔泊肽	39 个氨基酸	糖尿病+肥胖
		利拉鲁肽	37 个氨基酸	糖尿病+肥胖
		司美格鲁肽	37 个氨基酸+侧链	糖尿病+肥胖

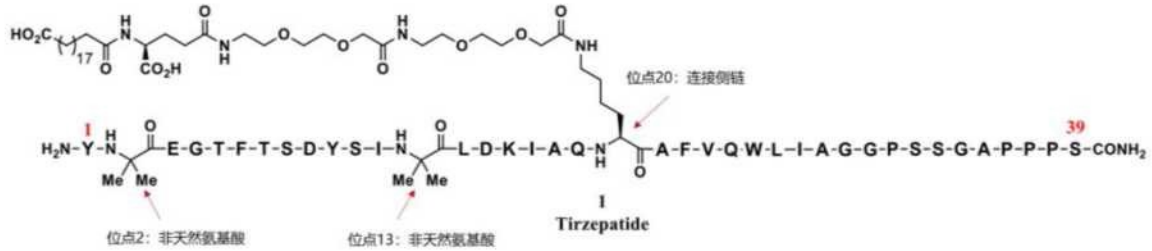
资料来源：《多肽药物制备工艺研究进展》，西部证券研发中心

### (3) 固液合成法可能涉及成本项

礼来替尔泊肽生产工艺选择为固液合成法，以替尔泊肽为例细看可能涉及的成本项。从结构上看，替尔泊肽为 39 个氨基酸骨架，第 20 位点连接侧链。39 个氨基酸中 37 个是天然氨基酸，第 2，13 位点氨基

酸是非天然氨基酸。其制剂活性成分为替尔泊肽原料药，非活性成分氯化钠，磷酸氢二钠七水化合物和注射用水，可能加入盐酸溶液和/或氢氧化钠溶液来调节 PH 值。每支单剂量笔含有 0.5ml，含 2.5/5/7.5/12.5/15mg 的替尔泊肽；起始剂量建议每周一次皮下注射 2.5mg，2.5mg 剂量用于治疗开始，不用于血糖控制，4 周左右将剂量增加至 5mg，每周皮下注射一次，最大剂量 15mg。

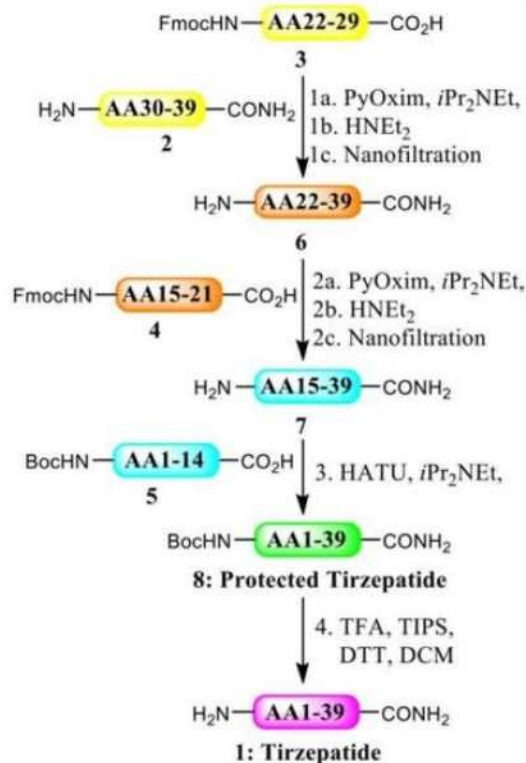
图 29: Tirzepatide 结构



资料来源:《Kilogram-Scale GMP Manufacture of Tirzepatide Using a Hybrid SPPS/LPPS Approach with Continuous Manufacturing》, 西部证券研发中心

**替尔泊肽的大致生产过程:** 首先采取液相合成法合成片段 2, 3, 4, 5; 固相合成法第一步先连接片段 2 与 3, 即氨基酸 30-39 与氨基酸 22-29, 收率 75%-80%。第二步连接片段 4 (15-21 位点氨基酸, 该片段有一个 20 位点侧链), 收率 68%-75%。第三步连接片段 5 (1-14 位点氨基酸, 该片段含 2 个非天然氨基酸); 第四步得到粗品替尔泊肽。整体生产过程替尔泊肽粗品产率 46%左右, 纯度 70%+。

图 30: 替尔泊肽固液相混合生产步骤



资料来源:《Kilogram-Scale GMP Manufacture of Tirzepatide Using a Hybrid SPPS/LPPS Approach with Continuous Manufacturing》, 西部证券研发中心

以替尔泊肽固液合成法来看，多肽原料药商业化生产可能涉及的成分有以下：

**(1) 原材料部分：**①氨基酸衍生物：重要是控制氨基酸的对映体杂质。如果不使用高质量的氨基酸衍生物，下游加工去除非对映异构体是极其困难的；②固相合成载体树脂；③溶剂。

**(2) 工艺设备部分：**①固相反应器（300L-5000L），这些反应器需要在底部设置屏障，容纳树脂结合产物并防止进入废物，这种密封对于树脂洗涤步骤至关重要（洗涤过程可以自动化），通常采用聚丙烯膜。高效洗涤对于固相合成操作至关重要，去除前一个循环的脱保护化学物质以及偶联化学物质等，需要适当涉及试验测量洗涤步骤的效率，对于工艺质量和经济性重要；②质量参数检测 HPLC；③粗产物分离：离心机。

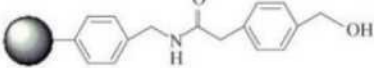

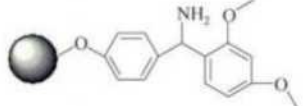
**(3) 肽纯化：**①色谱填料（反相介质填料，离子填料）；②色谱柱。

**(4) 冻干/喷雾干燥：**将纯化肽水溶液转化为粉末，喷雾干燥隔离可产生 2.5kg/天的产能；冻干容量 800L/1000L 的冻干机可用于每次装载 30/60kg 每批次的产品，但是设备和能源成本昂贵。

### 1) 固相合成法所需树脂载体

固相合成法要求所用的树脂化学稳定，不与试剂、氨基酸发生反应，不溶于试剂，空间位阻小、具有溶胀性、有足够的氨基酸延长空间，有一定的机械强度，可以提供足够的连接点。常用树脂为聚苯乙烯-二乙烯苯、聚丙烯酰胺、聚乙烯-乙二醇类树脂及衍生物。连接分子（活性官能团）连接树脂与氨基酸，要求连接分子在合成过程中稳定，后续易切除且不易发生副反应。根据连接分子不同，载体可分为：羧基树脂，氯甲基树脂，氨基树脂等。

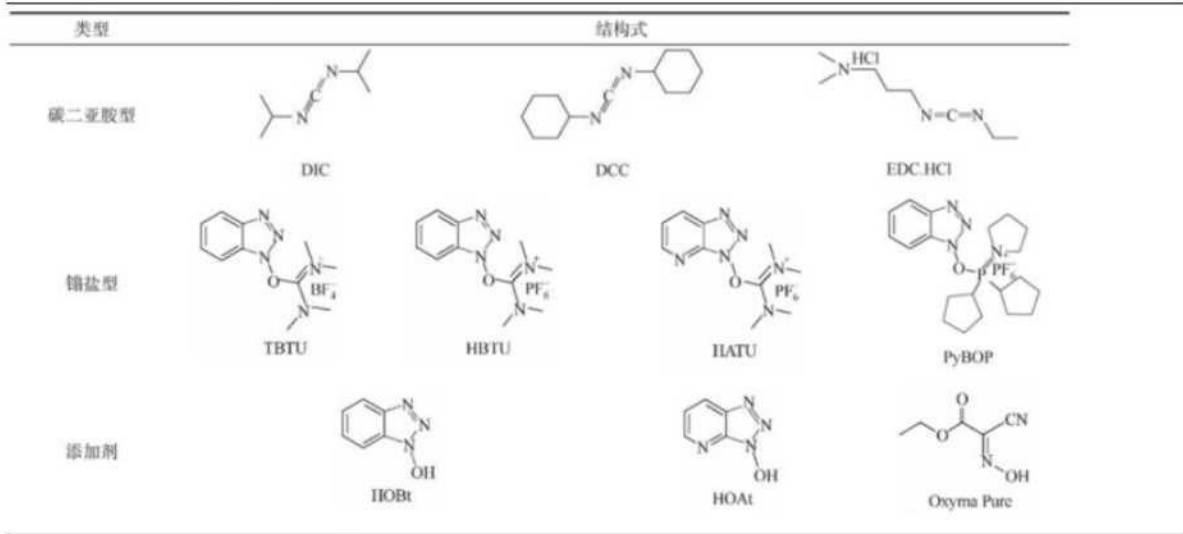
图 31：常见的树脂载体

载体	载体类型	氨基酸与载体的连接方式	切肽试剂	用途	结构式
Wang树脂	羟基树脂	酯键	TFA	Fmoc法	
PAM树脂	羟基树脂	酯键	HF	Boc法	
2-CTC树脂	氯甲基树脂	取代	TFA	Fmoc法	
MBHA树脂	氨基树脂	酰胺键	HF	Boc法	
Rink Amide树脂	氨基树脂	酰胺键	TFA	Fmoc法	

### 2) 氨基酸脱水缩合所需缩合剂

氨基酸缩合剂主要分为 2 类，碳二亚胺型及及鎓盐型缩合剂。前者包括 DIC、DCC、EDC·HCl 等，价格经济，但该类型缩合剂单独使用时副反应较多，需通过添加 HOBt、HOAt 等试剂控制活化过程中副反应解决消旋化等问题；鎓盐型缩合剂有 TBTU、HBTU、HATU、PyBOP 等，反应活性高，速度快，副产物少，抑制了消旋现象的发生。

图 32: 氨基酸缩合剂



资料来源:《多肽药物制备工艺研究进展》,西部证券研发中心

### 3) 多肽纯化所需色谱填料

多肽药物对于纯度的要求较高,一般需要到达 99% 以上,单杂 0.1% 以下为佳。而合成获得的粗肽成分复杂,通常是多肽混合物,含目标多肽及结构相似的多肽,因而需要进行后续分离纯化。常用的方法有反相高效液相色谱法、毛细管电泳法、离子交换色谱法、凝胶过滤色谱法、亲和层析法等。

图 33: 多肽分离纯化方法

分离纯化方法	优势	不足
反相高效液相色谱法	分离效果好、重现性强	成本相对较高
毛细管电泳法	高效低耗、操作简便	进样量较小
离子交换色谱法	分辨率高、进样量大、耐酸碱、操作简便	耗材昂贵、速度慢、范围小、受环境影响较大
凝胶过滤色谱法	分辨率较高	进样量较小
亲和层析法	特异性强	载体较为昂贵

资料来源:《多肽药物制备工艺研究进展》,西部证券研发中心

## 3、CDMO 服务商

### (1) 设立专业多肽 CDMO 公司的必要性

#### 1) 成本因素: 控制成本

多肽药物生产工艺的特殊性导致其研发、生产设备与小分子药和生物药都有所不同,多肽药物在多数企业产品线中的数量较少,独自建立一整套多肽药物研发和生产硬件设施的成本较高,CDMO 企业可以提供更灵活的产能,为企业减少固定成本的投入。

#### 2) 技术因素: 提高研发与生产效率

多肽药物的研发生产具有较高的壁垒,在药学研究方面(工艺研究、杂质研究、方法研究、结构鉴定等方面)与小分子化学药、生物药的差异较大。专业的多肽 CDMO 公司可以帮助多肽新药更快上市并降低研发失败的风险。



### 3) 人员因素：细分领域人才储备

由于多肽药物从研发到生产的独特性以及相应审评审批的技术要求都有所不同，企业需要该领域的行业专家才能降低研发、生产过程中的风险。而一般的新药公司不会专门针对多肽这样的细分领域进行人才储备，同时研发和生产体系也不会针对性的按照多肽药物合规性要求进行相应管理。

### (2) 产能制约 GLP-1 多肽发展，国内外多肽 CDMO 存在机会

**现有产能无法满足高涨的市场需求。**2021年10月诺和诺德旗下司美格鲁肽产品的第一家合同制造商 Catalent 位于比利时布鲁塞尔的工厂因灌装线上的污染管控不当遭到 FDA 指控并停产整顿，使 Wegovy 供应出现短缺现象。2023年3月13日欧洲药品管理局 EMA 发出 Ozempic 药物持续性短缺警告。而诺和诺德也曾在 2022 年财报中披露由于需求高于预期与制造商的临时产能限制对 Ozempic 在内的部分产品采取定期供应的举措。

**多肽药物高技术工艺壁垒使供应问题不能短时间内解决。**2016年、2021年2月、2021年12月诺和诺德累计投入超过6亿美元用于多肽 API 产能建设，但 GLP-1 受体激动剂因具有较高的工艺壁垒和要求，且早期布局多肽 CDMO 的公司数量较少，公司自身建设产能仍需要一定时间，短时间内无法快速扩张产能以解决供不应求的问题，而这也为国内外相关多肽 CDMO 公司提供了机会。



### (3) 中国相比其他新兴国家综合能力更具有优势

**中国多肽生产技术不断发展提升。**目前我国已成为多肽原料药出口大国，占全球多肽原料药市场的 30% 以上，同时相比印度等其他发展中国家，生产的多肽原料药逐渐从 10 个氨基酸以下的低端产品逐渐转向氨基酸个数更多和结构更加复杂的中高端产品，国内相关企业也在不断针对复杂多肽的合成进行工艺改进和开发，进一步提升了中国多肽 CDMO 企业的竞争力。

**中国凭借完善的产业链、一定的技术积累和成本优势有望成为未来多肽 CDMO 的中坚力量。**中国上游化工产能丰富，产业链齐全，同时工程师红利显著，研究生毕业人数和留学归国人数不断增长，国内 CDMO 行业单位人工成本约为国外一线企业的 1/4 左右，成本优势大；同时中国相比印度等其他国家，在新技术开发、质量体系、知识产权保护等多个领域的综合能力具有明显优势，全球产业链转移将是国内多肽药物 CDMO 行业发展的长期驱动因素。

## 五、应用领域

### 1、减重

#### (1) GLP-1 多肽类药物成为药物减重的最佳选择

肥胖既是一个独立的疾病，又是心脑血管疾病、癌症、糖尿病等慢性病的重要诱因，被 WHO 列为威胁人类健康的十大疾病之一。在肥胖人群中，患不同疾病的危险程度也略有不同，相对而言，肥胖患者患糖尿病、胆囊疾病以及血脂异常的危险程度更高。

减重药物方面，目前 FDA 已批准的药物中，司美格鲁肽是最佳的减重药物。根据 FDA 披露的信息，目前全球上市的减重药物均用于成人治疗，主要为奥利司他、芬特明/托吡酯、安非他酮/纳曲酮、利拉鲁肽、塞美拉肽、司美格鲁肽。从治疗效果以及使用频次来看，目前司美格鲁肽是已获批减重药物中的最佳药物。

表3：全球已上市主要减重药物信息对比

通用名	奥利司他	芬特明/托吡酯	安非他酮/纳曲酮	利拉鲁肽	塞美拉肽	司美格鲁肽
商品名	Xenical/Alli (OTC)	Qsymia	Contrave	Saxenda	IMCIVREE	Wegovy
生产商	罗氏/GSK	Vivus	Nalpropion	诺和诺德	Rhythm Pharmaceuticals	诺和诺德
美国上市	1999年4月/2007年2月	2012年7月	2014年9月	2014年12月	2020年11月	2021年6月
作用机制	胃肠道和胰脂肪酶抑制剂	拟交感神经胺食欲抑制剂/γ-氨基丁酸受体调节剂	多巴胺和去甲肾上腺素受体拮抗剂/阿片类受体拮抗剂	延迟餐后胃排空，并作用于脑部摄食中枢抑制食欲	寡肽类黑色素皮质激素-4受体激动剂	GLP-1受体激动剂，延迟餐后胃排空，抑制食欲
使用方式	口服，120 mg，3次/日	口服，3.75 mg/23 mg/d 14天；然后加量至 7.5mg/46 mg/d；最大剂量：15 mg/92 mg/d	口服，第1周早1片，晚1片；如可耐受，第3周早2片，晚1片；第4周时早晚各2片，每天2次。最大剂量：2片/次，2次/日	皮下注射，起始剂量0.6 mg，可每周增0.6 mg直至最大剂量，最大剂量：3mg/d	皮下注射，每日2mg	皮下注射，每周注射一次0.25 mg，持续4周。在4周内每隔一段时间，增加剂量，直到达到2.4 mg的剂量
国内上市	退市（原研药退市，仿制药在售）	未上市	未上市	减重适应症华东医药获批	未上市	减重适应症未上市
主要副作用	肠胃气胀、腹胀和腹泻	周围神经病变（暂时），消化不良，失眠，便秘和口干	恶心，便秘，头痛，呕吐，头晕，口干和腹泻	恶心，低血糖症，便秘，呕吐，头痛，食欲减退，消化不良，腰痛，疲劳，头晕，脂肪酶水平增加，有甲状腺癌风险	注射反应，皮肤色素沉着，恶心，腹泻，腹痛，背痛	最常见的不良反应为胃肠道反应
注意事项	存在可能引起严重肝损害的风险	托吡酯可能使妊娠期妇女产下唇腭裂婴儿 -	-	-	-	-

资料来源：各公司官网，药物说明书，安信证券研究中心

#### (2) GLP-1 药物治疗减肥进入临床 2 期项目情况

国内外减重药物开发如火如荼，多个减重药物上市或处在临床开发阶段。目前海外市场有多个减重药物在研，主要参与者有诺和诺德、礼来、安进等。国内已有多个减重药物在研，进展最快的主要有已获批的华东医药利拉鲁肽仿制、诺和诺德的司美格鲁肽等。此外信达生物的玛仕度肽、礼来的 Tirzepatide、以及复星医药/万邦生化的利拉鲁肽仿制的减重适应症均已处于 3 期临床阶段。

表4：海外在研减重药物

药物名称	公司	靶点	用法	临床阶段
利拉鲁肽	诺和诺德	GLP-1R	注射，一日一次	已上市
司美格鲁肽	诺和诺德	GLP-1R	注射，一周一次	已上市
司美格鲁肽片	诺和诺德	GLP-1R	口服，一日一次	3期
Tirzepatide	礼来	GIPR/GLP-1R	注射，一周一次	3期
Cagrilintide	诺和诺德	长效胰淀素类似物	注射，一周一次	3期
Cagrisema (司美格鲁肽/胰淀素类似物 Cagrilintide 复方制剂)	诺和诺德	GLP-1R+胰淀素类似物	注射，一周一次	3期
NNC0165-1875	诺和诺德	PYY 类似物	注射，一周一次	2期
LY3437943	礼来	GLP-1R/GIPR/GCGR	注射，一周一次	2期
LY3502970	礼来	GLP-1R	口服	2期
BI 456906	勃林格殷格翰	GLP-1R/GCGR	注射，一周一次	2期
PF-06882961	辉瑞	GLP-1R	口服，一日两次	2期
Cotadutide	阿斯利康	GLP-1R/GCGR	注射，一日一次	2期
LY3502970	礼来/Chugai	GLP-1R	口服	2期
XW003	Sciwind Biosciences	GLP-1R	注射，一周一次	2期
EMP16-02	Empros Pharma	脂肪酶抑制剂/胆固醇抑制剂	口服，一日三次	2期
ARD-101	Aardvark	TAS2R	口服，一日两次	2期
Bimagrumab	Versanis bio	ActRII	注射，基线以及第4、16、28和40周各一次	2期
AMG 133	安进	GLP-1R/GIPR	注射，一月一次	1期
AMG 786	安进	/	口服	1期
HM15136	韩美制药	胰高血糖素类似物	注射	1期
Amylin Agonist Long Acting	礼来	长效胰淀素类似物	注射	1期
DACRA QW II	礼来	双胰淀素和降钙素受体激动剂	注射	1期

资料来源：Clinicaltrial，安信证券研究中心

表5：国内在研减重药物

药物名称	公司	靶点	用法	临床阶段
利拉鲁肽	华东医药	GLP-1R	注射，一日一次	上市
贝那鲁肽	仁会生物	GLP-1R	注射，一日三次	NDA
司美格鲁肽	诺和诺德	GLP-1R	注射，一周一次	NDA
Tirzepatide	礼来	GIPR/GLP-1R	注射，一周一次	3期
Mazdutide/IBI362	信达生物/礼来	GLP-1R/GCGR	注射，一周一次	3期
利拉鲁肽	复星医药/万邦生化	GLP-1R	注射，一日一次	3期
XW003	先为达	GLP-1R	注射，一周一次	3期
BI 456906	勃林格殷格翰	GLP-1R/GCGR	注射，一周一次	2期
诺利糖肽	恒瑞医药	GLP-1R	注射，一日一次	2期
TG103	石药/天视珍生物	GLP-1R	注射，一周一次	2期
GMA105	鸿运华宁	GLP-1R	注射，一周一次	1/2期
GZR18	甘李药业	GLP-1R	注射，一周一次	1/2期
NNC0174-0833	诺和诺德	长效胰淀素类似物	注射，一周一次	1期
HEC88473	东阳光	GLP-1R/FGF21	注射，一周一次	1期
LY3437943	礼来	GLP-1R/GIPR/GCGR	注射，一周一次	1期

资料来源：CDE，安信证券研究中心

### （3）GLP-1 多肽类药物减重效果优异

GLP-1 多肽类药物减重效果显著，目前多靶点多肽 GLP-1 产品已表现出相对于单靶点产品的疗效优势。从现有最佳减重数据来看，目前经过 46 周以上治疗后药物减重效果排序为礼来 Retatrutide（GLP-1R/GIPR/GCGR）、礼来替尔泊肽（GIPR/GLP-1R）、诺和诺德口服司美格鲁肽（GLP-1R）、诺和诺德司美格鲁肽（GLP-1R）、勃林格殷格翰 Survodutide（GLP-1R/GCGR）等，其相对基线时体重减轻程度可达 15% 以上，目前最佳治疗数据为相对基线时体重减轻 24%。

国产 GLP-1 多肽数据同样表现优异，信达生物、先为达已披露数据。国产药物中信达生物 IBI362（GLP-1R/GCGR）在第 24 周已表现出显著的减重效果（相对安慰剂组其体重减轻可达 15.4%），且前期研究表明其减重效率较高；此外先为达也披露了 Ecnoglutide 的 2 期数据，第 26 周时相对基线体重减轻 14.7%，表现也相当优异。

小分子 GLP-1 也已显示显著的减重应用潜力。在 GLP-1 小分子方面，礼来 GLP-1 小分子 Orforglipron 已显示出显著的减重应用潜力（36 周时相对基线体重减轻可达 14.7%），考虑到小分子药物相对于多肽药物的优势，未来 GLP-1 小分子应用前景十分广阔。

表6: 不同减重药物最佳减重效果对比

药物	公司	靶点	Trial Code	阶段	Period	样本量	Dose Cohort	相对基线体重减轻 (%)	相对基线体重减轻>5% (%)	相对基线体重减轻>10% (%)	相对基线体重减轻>15% (%)	相对基线体重减轻>20% (%)	相对基线体重减轻>25% (%)
Liraglutide 利拉鲁肽	诺和诺德	GLP-1R	NCT01272219	Ph3	56w	2487	3.0mg Lira	-8	63.2	33.1			
						1244	Placebo	-2.6	27.1	10.6			
Semaglutide 司美格鲁肽注射剂	诺和诺德	GLP-1R	NCT03611582 STEP-3 (w/IBT)	Ph3	68w	407	2.4mg QW	-16.0	86.6	75.3	55.8	35.7	
						204	Placebo	-5.7	47.6	27.0	13.2	3.7	
Oral Semaglutide 口服司美格鲁肽	诺和诺德	GLP-1R	OASIS 1	Ph3	68w	667	50mg daily	-15.1	84.9				
							Placebo	-2.4	25.8				
Cagrilintide	诺和诺德	长效胰淀素类似物	NCT03856047	Ph2	26w	101	0.3mg QW	-6	58	15			
						100	0.6mg QW	-6.8	62	24			
						102	1.2mg QW	-9.1	76	36			
						102	2.4mg QW	-9.7	74	44			
						101	4.5mg QW	-10.8	89	54			
						99	3.0mg liraglutide daily	-9	76	39			
						101	Placebo	-3	31	10			
CagriSema Cagrilintide+司美格鲁肽	诺和诺德	长效胰淀素类似物+GLP-1R	NCT04982575	Ph2	32w	31	CagriSema QW	-15.6					
						31	司美格鲁肽 QW	-5.1					
						30	Cagrilintide QW	-8.1					
Tirzepatide 替尔泊肽	礼来	GLP-1R/GI PR	NCT04184622 SURMOU NT-1	Ph3	72w	630	5mg QW	-15	85.1	68.5	48	30	15.3
						636	10mg QW	-19.5	88.9	78.1	66.6	50.1	32.3
						630	15mg QW	-20.9	90.9	83.5	70.6	56.7	36.2
						643	Placebo	-3.1	34.5	18.8	8.8	3.1	1.5
Retatrutide	礼来	GLP-1R/GI PR/GC GR	NCT04881760	Ph2	48w	338	1mg QW	-8.7					
							4mg QW	-17.1	92	75	60		
							8mg QW	-22.8	100	91	75		
							12mg QW	-24.2	100	93	83		
							Placebo	-2.1	27	9	2		
Orforglipron	礼来	GLP-1小分子	NCT05051579	Ph2	36w	/	QD	-14.7					
Mazdutide IBI362	信达/礼来	GLP-1R/GC GR	NCT04904913	Ph2	24w	/	9 mg QW	相对基线对比安慰剂: -15.4	81.7	65	31.7	21.7	
AMG133	安进			Ph1	12w	75	420mg Q4W	14.5					
		GLP-1R/GI PR	NCT04478708				280mg Q4W	/					
							140mg Q4W	-7.2					
							Placebo	/					
Danutiglipton	晖瑞	GLP-1小分子	NCT03985293	Ph2	16w	53	2.5mg BID	2.2	6			-0.47	
						62	10mg BID	-0.0006	10			0.90	
						57	40mg BID	-1.2	18			-1.01	
						46	80mg BID	-2.7	22			-0.94	
						38	120mg BID	-4.9	47			-1.16	
						52	Placebo	-0.047	2			NA	
Survodutide	勃林格殷格翰	GLP-1R/GC GR	NCT04667377	Ph2	46w	/	0.6mg QW	-6.2					
						/	2.4mg QW	-12.5					
						/	3.6mg QW	-13.2					
						/	4.8mg QW	-14.9	82.8	68.8	54.7		
						/	Placebo	-2.8	25.7	11.1	5.6		
Ecnoglutide	先为达	GLP-1R	NA	Ph2	26w	/	1.2mg QW	-11.5					
						/	1.8mg QW	-11.2					
						/	2.4mg QW	-14.7					
						/	利拉鲁肽 3.0mg QD	-8.8					

资料来源: 公司官网, Pubmed, 安信证券研究中心。注: 信达 IBI362 为与安慰剂对比; 上述数据为相关药物各研究中最佳数据对比

#### (4) 市场空间：2030年中国 GLP-1 药物肥胖症领域市场空间预测

智研咨询预测，2030年中国超重及肥胖人数将达到 2.65 亿人，保守假设到 2030 年中国超重及肥胖人数保持为 2.65 亿人。考虑到肥胖疾病认知度较低，保守假设超重及肥胖患者中采用药物干预比例仅为 3%；考虑到减肥领域药物极少，预计未来市场主要由 GLP-1 推动，假设 GLP-1 在减肥药物中的渗透率为 85%；由此计算，到 2030 年中国潜在的使用 GLP-1 的超重及肥胖症人数可达到 6.76 亿人。

目前长效 GLP-1 药物的每周费用为 149-560 元，预计到 2030 年 GLP-1 用于糖尿病的平均价格降至每周 100 元，考虑在美国司美格鲁肽和利拉鲁肽针对减肥的规格比针对糖尿病的规格价格高出约 50%，因此假设到 2030 年中国 GLP-1 用于减肥的平均价格为每周 150 元。假设超重及肥胖患者的用药依从性为 50%，则人均年度治疗费用 3900 元。

在以上假设下，GLP-1 药物在肥胖患者中应用市场空间将达到 264 亿元。

图表：GLP-1 药物肥胖症领域市场空间预测

人数		×	年治疗费用		=	市场空间
肥胖人数 (百万)	265			平均单价 (元/周)		150
药物干涉比例	3%		平均年使用周数	52		
用药人数 (百万)	7.95	X	依从性	50%	=	
GLP-1 渗透率	85%		年治疗费用 (万元)	0.39		
使用人数 (百万)	6.76					

资料来源：智研咨询，民生证券研究院测算

## 2、糖尿病

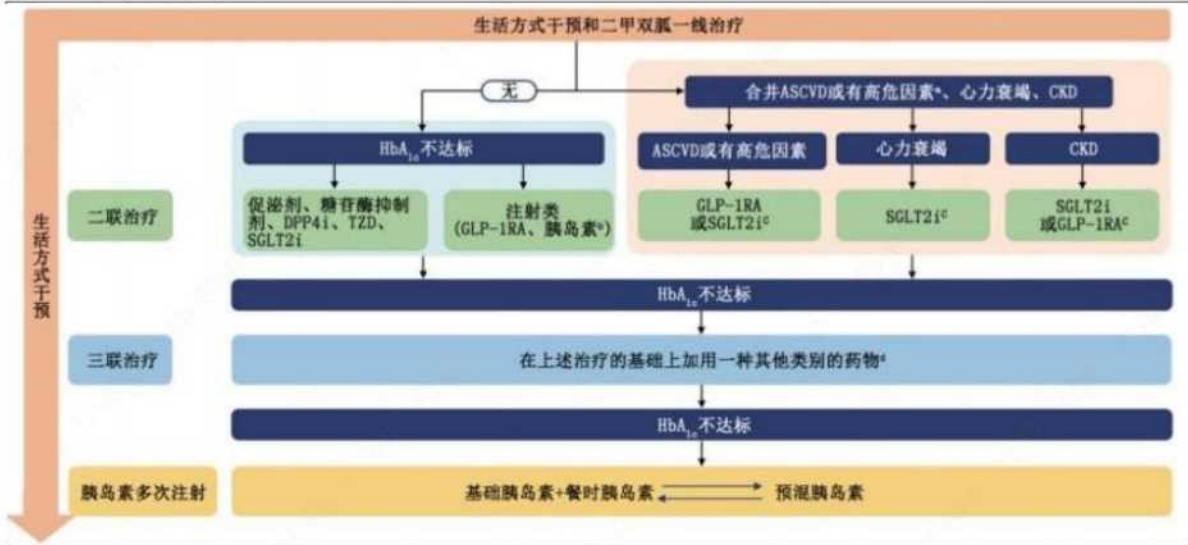
### (1) GLP-1 多肽逐渐向一线疗法迈进

糖化血红蛋白 (HbA1c) 为评估长期血糖指标的金标准。糖化血红蛋白可反映测定前 2~3 月血糖的平均水平，正常水平为 4%~6%，6.5% 为糖尿病的诊断切点。2 型糖尿病，也叫成人发病型糖尿病，是一种慢性代谢疾病，占糖尿病患者 90% 以上，多在 35~40 岁之后发病。常常是由于遗传和生活习惯导致的。

GLP-1 (胰高血糖素样肽 1) 可降低胰腺 α 细胞中胰高血糖素的分泌，升高胰腺 β 细胞中胰岛素的分泌，在协同作用下降低血糖。GLP-1 类药物目前主要分为皮下注射与口服两种类型。

2 型糖尿病的治疗中，在饮食和运动不能使血糖控制达标时应及时采用药物治疗，目前推荐生活方式干预和二甲双胍为 2 型糖尿病患者高血糖的一线治疗。若无禁忌证，二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中，有二甲双胍禁忌证或不耐受二甲双胍的患者可根据情况选择胰岛素促泌剂、α-糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类 (TZD)、二肽基肽酶 IV 抑制剂 (DPP4i)、SGLT2 抑制剂 (SGLT2i) 或 GLP-1 多肽类药物、胰岛素等。由于 GLP-1 多肽类药物在降糖的同时具备减重的效果，同时患者有潜在心血管获益，目前 GLP-1 多肽类药物在实际使用中逐渐向一线疗法迈进。

图13. 糖尿病诊疗路径



资料来源：仁会生物招股书，安信证券研究中心

## (2) GLP-1 类产品降糖效果均出色

对比 5 款 GLP-1 类注射药物均可有效降低患者 HbA1c 水平。司美格鲁肽（1mg）、Cagrisema（司美格鲁肽+cagrilintide）（2.4mg）、Tirzepatide（15mg）、Retatrutide（12mg）、IBI-362（6mg）在糖尿病患者中的 HbA1c 降幅水平均可超过 18%，降糖效果均达到出色水平。

图表：5款皮下注射类GLP-1类药物降糖效果

公司	诺和诺德		礼来		信达生物
产品	司美格鲁肽	Cagrisema	Tirzepatide	Retatrutide	IBI362
剂量/mg	1	2.4	15	12	6
给药间隔	一周一次	一周一次	一周一次	一周一次	一周一次
国内进度	已上市	临床前	NDA	IND	注册性临床
临床试验编号	NCT02054897	NCT04982575	NCT04093752	NCT04867785	NCT04965506
临床分期	Ph3	Ph2	Ph3	Ph2	Ph2
患者总人数	388	92	1680	281	252
给药时间/周	30	32	40	24	20
患者HbA1c基线水平/%	8.1%	8.5%	8.7%	8.3%	≈8.05%
患者HbA1c变化值/%	-1.6%	-2.2%	-2.4%	-2.0%	-1.5%
患者HbA1c变化百分比/%	-19.1%	-25.9%	-28.1%	-24.3%	-18.6%
HbA1c < 6.5%的患者数/%	60%	75%	75%	—	—

口服小分子在此前一项二期研究中，礼来 Orforglipron 可有效降低患者 HbA1c 值，降幅达 25.9%，降糖效果可与双靶点激动剂媲美。

Danuglipron 与口服司美格鲁肽（Rybelsus）降 HbA1c 水平分别为 18.6%与 12.5%，Danuglipron 在降糖效果上好于口服司美格鲁肽，然而一日两次的用药方式也限制其用药依从性。

图表：口服GLP-1药物降糖效果整理

公司	诺和诺德	礼来	辉瑞
产品	司美格鲁肽	Orforglipron	Danuglipron
剂量/mg	14	45	120
用药方式	口服	口服	口服
给药间隔	一日一次	一日一次	一日两次
国内进度	NDA	PH3	Ph1
临床试验编号	NCT02827708	NCT05048719	NCT03985293
临床试验代称	PIONEER 5	—	—
临床分期	Ph3	Ph2	Ph2
患者总人数	324	383	411
给药时间/周	26	26	16
患者HbA1c基线水平/%	8	8.1	8.05
患者HbA1c变化值/%	-1.0	-2.1	-1.18
患者HbA1c变化百分比/%	-12.5%	-25.9%	-18.6%

### (3) 市场空间：2030年中国GLP-1药物糖尿病领域市场空间预测

据2021IDF全球糖尿病地图预测，2030年国内糖尿病患者人数为1.64亿，则2型糖尿病人数为1.48亿人，考虑到全球市场GLP-1渗透率已达到9%，保守假设中国市场GLP-1药物渗透率在2030年达到5%，则GLP-1在糖尿病领域使用人数可达到738万人。

目前长效GLP-1药物的每周费用为149-560元，预计到2030年随着仿制药上市，长效GLP-1的平均价格会有所下降，对此假设平均价格降至每周100元。假设糖尿病患者依从性为70%，则年治疗费用达到3640元（每天10元左右）。

在以上假设下，到2030年，中国GLP-1药物治疗糖尿病的市场空间预计将达到269亿元。

图表：GLP-1药物糖尿病领域市场空间预测

人数		年治疗费用		市场空间
糖尿病人数 (百万)	164	平均单价 (元/周)	100	= 269亿元
2型糖尿病比例	90%	平均年使用周数	52	
2型糖尿病人数 (百万)	148	依从性	70%	
GLP-1渗透率	5%	年治疗费用 (万元)	0.36	
使用人数 (百万)	7.38			

资料来源：2021 IDF全球糖尿病地图，民生证券研究院测算

## 3、NASH

### (1) 目前尚无获批治疗手段

NASH是非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）疾病谱中的进展形式，是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤，表现为5%以上的肝细胞脂肪变合并小叶内炎症和肝细胞气球样变性。

NASH是导致肝硬化的主要原因之一，NASH患者10~15年内肝硬化发生率高达15%~25%。

GLP-1治疗NASH的机理在于，其与肝脏细胞受体结合后能降低肝脏脂肪变性，肝细胞损伤和葡萄糖输出，针对NASH患者能减低肝细胞炎症反应和纤维化。GLP-1药物在NASH治疗研发中，相对走在前



列的是司美格鲁肽，目前处于临床3期。其临床2其治疗数据显示，2.4mg每周一次注射司美格鲁肽，持续治疗48周，实验组中23人（49%）患者脂肪变性减少了30%+，显著高于对照组（13%）。

图17. NASH 进展情况



资料来源：NASH，安信证券研究中心

## (2) GLP-1 药物在 NASH 适应症研发进展

目前全球有多种 NASH 药物在研，靶向近 20 种靶点，其中较热门的靶点有 PPAR、THR-β、GLP-1、FXR、FGF21 等，其中 GLP-1 多肽类产品中司美格鲁肽、Cotadutide 已进入 3 期临床开发阶段。

表 9：GLP-1 药物在 NASH 适应症研发进展

药品名称	研发机构	适应症	全球临床进展
司美格鲁肽	Novo Nordisk	非酒精性脂肪性肝炎	III 期临床
cotadutide	Medimmune	非酒精性脂肪性肝炎	II/III 期临床
替尔泊肽	Eli Lilly	非酒精性脂肪性肝炎	II 期临床
efinopeglutide	Hanmi Pharmaceuticals;Merck & Co.;Johnson & Johnson	非酒精性脂肪性肝炎	II 期临床
efocipegrutride	Hanmi Pharmaceuticals	非酒精性脂肪性肝炎	II 期临床
survodutide	Boehringer Ingelheim;Zealand Pharma	非酒精性脂肪性肝炎	II 期临床
ecnoglutide	先为达生物;凯因科技	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床
danuglipron	Pfizer	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床
pemvidutide	Altimmune	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床
AZD9550	AstraZeneca	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床
NN6177	Novo Nordisk	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床
NNC0194-0499+司美格鲁肽	Novo Nordisk	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床
PB-718	派格生物;天士力	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床
SCO-094	Scohia Pharma;Takeda Pharmaceuticals;华东医药	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床
VK2735	Viking Therapeutics	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床
贝那鲁肽	仁会生物	非酒精性脂肪性肝炎	申报临床
玛仕度肽	信达生物;Eli Lilly	非酒精性脂肪性肝炎	申报临床
GX-G6	石药集团;天境生物;天士力;Genexine	非酒精性脂肪性肝炎	申报临床
TB001	图徽安创	非酒精性脂肪性肝炎	申报临床
HZ012	和泽医药	非酒精性脂肪性肝炎	申报临床
UBT251	联邦制药	非酒精性脂肪性肝炎	申报临床
XW014	先为达生物	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
DR10624	道尔生物	非酒精性脂肪性肝炎	临床前

HZ010	和泽医药;道尔生物	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
CY-5	中国药科大学	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
DA-1726	Dong-A ST;NeuroBo Pharmaceuticals	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
DD03	D&D Pharmatech	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
DR10625	道尔生物	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
HDP-21080	汉鼎医药	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
IP118	Medimmune	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
OGB21501	Onegene Biotechnology	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
OGB21502	Onegene Biotechnology	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
OXM-101	Nordic Bioscience	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
OXM-104	Nordic Bioscience	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
WO2022109182	Gilead Sciences	非酒精性脂肪性肝炎	临床前
WO2022184849	Servier	非酒精性脂肪性肝炎	临床前

资料来源：医药魔方，西部证券研发中心

### (3) 现有数据显示 GLP-1 多肽未来有潜力应用在 NASH 治疗领域

目前 GLP-1 多肽类药物已在 NASH 治疗中显现出较明显的治疗效果，未来有潜力应用在 NASH 治疗领域。目前 NASH 治疗领域已有 THR-b 抑制剂、FGF-21 抑制剂、FXR 抑制剂、PPAR 抑制剂以及 GLP-1 多肽类药物等多个不同靶点的药物披露临床数据，其中 GLP-1 多肽类药物中 GLP-1R 激动剂司美格鲁肽、GLP-1R/GCCR 双重激动剂 Efinopegdutide、GLP-1R/GCCR 双重激动剂 Pemvidutide 已有 NASH 治疗数据。现有临床数据表明，GLP-1 多肽类药物尤其是 GLP-1R/GCCR 双重激动剂在 NASH 患者肝脏脂肪含量减少上治疗效果显著，GLP-1R/GCCR 双重激动剂 Efinopegdutide、GLP-1R/GCCR 双重激动剂 Pemvidutide 的两项研究显示其相对基线可减少约 70+% 的肝脏脂肪含量，优于其他靶点产品在这一指标的数据。

表13: NASH 治疗数据对比

药物	靶点	公司	阶段	时间	样本量	剂量组	肝组织纤维化改善1分以上且不出现NASH恶化	NASH改善且肝纤维化未恶化	肝纤维化取得≥1级组织学改善且NASH改善	肝脏脂肪相对基线变化
Efruxifermin	FGF-21	Akero	Ph2b	24w	43	50mg QD	41%	76%	41%	-64%
					42	28mg QD	39%	47%	29%	-52%
					43	Placebo	20%	15%	5%	-6%
Resmetirum	THR-b	Madrigal	Ph3	52w	314	100mg QD	26%	30%		-48%
					320	80mg QD	24%	26%		-43%
					309	Placebo	14%	10%		-8%
			Ph2b	36w	73	80/100mg QD	29%	25%		-40%
					34	Placebo	24%	15%		-14%
Ocaliva	FXR	Intercept	Ph3	18m	308	25mg QD	22%	7%		
					312	10mg QD	14%	6%		
					311	Placebo	10%	4%		
司美格鲁肽	GLP-1R	Novo Nordisk	Ph2b	72w	56	0.4mg	48%	67%		
					59	0.2mg	36%	47%		
					58	0.1mg	47%	47%		
					58	Placebo	34%	23%		
Lanifibranor	PPAR	Inventiva	Ph2b	24w	83	1200mg QD	48%	49%	35%	
					83	800mg QD	34%	39%	25%	
					81	Placebo	29%	22%	9%	
Efinopegdutide	GLP-1R/GCCR	Merck	Ph2a	24w	145	Efinopegdutide 10mg weekly				-73%
						司美格鲁肽 2.4mg weekly				-42%
Pemvidutide	GLP-1R/GCCR	Altimmune	Ph2	24w	160	1.2mg				-56%
						1.8mg				-75%
						2.4mg				-76%
						Placebo				-14%

资料来源：各公司官网，Pubmed，安信证券研究中心

#### (4) 市场空间：中性假设下 GLP-1 多肽 NASH 治疗每年市场规模有望达到 105 亿元

国内 NASH 治疗药物市场庞大，其中 GLP-1 多肽类药物市场每年规模将有望达到 70~140 亿元，中性假设下为 105 亿元。主要假设如下：

(1) 主流药物：根据目前在研 NASH 治疗药物及已披露临床数据，未来 GLP-1 多肽类药物有望成为 NASH 主流治疗药物之一；

(2) 药物价格：参考 GLP-1 在同为慢病的糖尿病领域的治疗费用，预计未来年治疗费用可达 3500 元；

(3) 患者治疗比例：参考同为慢病的糖尿病治疗渗透率，保守假设未来国内 NASH 领域 GLP-1 药物治疗渗透率为 4%，中性假设为 6%，乐观假设为 8%；

(4) 患者人数：根据沙利文数据，中国 NASH 患病人数 2020 年已达到 3870 万人，2021-2030 年中国的 NASH 患病率将以更快的速度增长，2030 年将达到 5550 万人。

参考上述假设条件，在 GLP-1 药物治疗渗透率为 4% 的保守假设下，预计国内 GLP-1NASH 市场规模将达到 70 亿元；在渗透率为 6% 的中性假设下，预计将达到 105 亿元；在渗透率为 8% 的乐观假设下，预计将达到 140 亿元。

表14：国内 GLP-1 NASH 药物年市场规模测算

国内 GLP-1 NASH 药物市场测算			
NASH 患者人数 (亿)		0.5	
年治疗费用 (元)		3500	
	保守	中性	乐观
GLP-1 药物治疗渗透率	4%	6%	8%
市场规模 (亿元/年)	70	105	140

资料来源：沙利文，安信证券研究中心

## 4、其他适应症

### (1) 心血管风险

研究表明 GLP-1RA 可能通过抑制炎症、抑制氧化应激、改善内皮功能等从而抑制动脉硬化进程，进一步减少 ASCVD 所致终末心脑血管事件发生，减少心血管死亡。目前 GLP-1 已上市药物利拉鲁肽，司美格鲁肽，度拉糖肽均已报批降低心血管风险适应症，礼来替尔泊肽及口服制剂 Orforglipron 在该适应症进展处于临床 3 期中。

表 7：GLP-1 药物在降低心血管风险适应症研发进展

药品	研发机构	适应症	全球最新进展
利拉鲁肽	Novo Nordisk	心血管风险	批准上市
司美格鲁肽	Novo Nordisk	心血管风险	批准上市
度拉糖肽	Eli Lilly	心血管风险	批准上市
Rybelsus	Emisphere Technologies	心血管风险	申请上市
替尔泊肽	Eli Lilly	心血管风险	III 期临床
orforglipron	Eli Lilly; Chugai Pharmaceutical	心血管风险	III 期临床
聚乙二醇化艾塞那肽	添糖生物; 天士力	心血管风险	申报临床

资料来源：医药魔方，西部证券研发中心

## (2) 慢性肾病及糖尿病肾病

目前关于 GLP-1 受体激动剂以肾脏结局为主要终点的大型前瞻性随机对照试验正在进行中，但相关的探索性分析已提出 GLP-1 受体激动剂可改善蛋白尿。已有国内外指南对新型降糖药物在 T2DM 合并慢性肾病（CKD）患者中的应用进行了推荐。中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识》推荐 T2DM 合并 CKD 患者不论糖化血红蛋白是否达标，若无禁忌则均应加用 SGLT-2 抑制剂，但若患者不能使用 SGLT-2 抑制剂则建议选择具有肾脏获益证据的 GLP-1 受体激动剂。截至目前司美格鲁肽在糖尿病肾病的临床试验 3 期进行中，度拉糖肽和替尔泊肽治疗慢性肾病均处于临床 2 期阶段。

表 8: GLP-1 药物在慢性肾病及糖尿病肾病适应症研发进展

药品名称	研发机构	疾病	最高研发阶段(全球)
司美格鲁肽	Novo Nordisk	糖尿病肾病	III 期临床
度拉糖肽	Eli Lilly	慢性肾病	II 期临床
替尔泊肽	Eli Lilly	慢性肾病	II 期临床
cotadutide	MedImmune	糖尿病肾病	II 期临床
WO2022184849	Servier	糖尿病肾病	临床前

资料来源：医药魔方，西部证券研发中心

## (3) 阿尔兹海默症

研究表明 2 型糖尿病患者发生 AD 的风险显著增加，可能源于以下几点因素：（1）2 型糖尿病和 AD 患者的大脑中都存在胰岛素信号缺陷；（2）GLP-1 类似物可通过增强胰岛素信号改善 AD 患者的认知。2 型糖尿病和 AD 患者存在胰岛素抵抗等共同的病理特征，研究推测 GLP-1 可能是通过促进神经系统中的“β 细胞”分泌胰岛素来改善 AD。目前全球 GLP-1 治疗阿尔兹海默症进度靠前的是诺和诺德司美格鲁肽，处于临床 3 期患者招募中。

表 10: GLP-1 药物在阿尔兹海默症研发进展

药品	研发机构	适应症	全球最新进展
司美格鲁肽	Novo Nordisk	阿尔兹海默症	临床 3 期
Rybelsus	Emisphere Technologies	阿尔茨海默病	临床 3 期
GX-G6	石药集团;天境生物;天士力;Genexine	阿尔茨海默病	申报临床
pegsebreotide	Neuraly	阿尔茨海默病	申报临床
聚乙二醇化艾塞那肽	派格生物;天士力	阿尔茨海默病	临床前
DA-JC4	山西医科大学	阿尔茨海默病	临床前
DA5-CH	山西医科大学	阿尔茨海默病	临床前
GLP-1/GIP/glucagon receptor agonist	Lancaster University;山西医科大学	阿尔茨海默病	临床前
GLP1R agonist	AVVA Pharmaceuticals	阿尔茨海默病	临床前
KP405	Kariya Pharmaceuticals	阿尔茨海默病	临床前

资料来源：医药魔方，西部证券研发中心

## 六、相关公司

### 1、华东医药：GLP-1 靶点深度布局，利拉鲁肽类似药成功获批

业务全产业链覆盖，打造创新研发生态圈。华东医药成立于 1993 年，1999 年在深交所上市。业务覆盖医药全产业链，专注于医药工业、医药商业、医美、工业微生物四大板块。打造创新研发生态圈，在研

管线储备丰富。公司创新研发聚焦肿瘤、内分泌及自身免疫三大核心治疗领域，通过自研、合作及引进，目前在研创新药及生物类似药 52 款，其中 5 款处于临床 III 期。

LP-1 靶点深度布局，利拉鲁肽类似药获批上市。公司围绕 GLP-1 靶点，已构筑包含口服、注射液在内的长效及多靶点创新药/类似药产品管线。利拉鲁肽类似药肥胖适应症于近期获批，成为国内首款上市的 GLP-1 减重药物；TTP273 片处于临床 II 期；自研全球首创三靶点 Fc 融合蛋白药物 DR10624、双靶点药物 SCO-094 及司美格鲁肽类似药均处在临床 I 期；自研 HDM1002 已完成 IND 中美双报。

业绩企稳回升，各板块有所贡献。2022 年实现营业收入 377.15 亿元（+9.12%），得益于医美业务的快速放量（+91.11%）及医药工业（+10.88%）的稳健增长；归母净利润 24.99 亿元（+8.58%），扣非归母净利润 25.98 亿元（+13.24%）。2023Q1 实现营业收入 101.15 亿元（+13.23%），得益于医美及医药工业的稳健增长、医药商业的加速增长；归母净利润 7.55 亿元（+7.23%），扣非归母净利润 7.57 亿元（+8.45%）。

### 华东医药 GLP-1 靶点产品管线



## 2、恒瑞医药：GLP-1 靶点产品布局丰富，肥胖适应症在研进度居前

多领域广泛布局，在研管线储备雄厚。恒瑞医药成立于 1970 年，2000 年在上交所上市，是一家集研产销为一体的创新型国际化药企。多领域广泛布局，产品聚焦抗肿瘤、手术用药、自身免疫疾病、代谢性疾病、心血管疾病等领域。持续加码研发，目前国内已有 13 款创新药及 2 款引进创新药获批上市；在研管线储备雄厚，国内外开展的临床试验达 260 余项。

GLP-1 靶点产品布局丰富，肥胖适应症在研进度居前。诺利糖肽为公司自研 GLP-1RA，关于肥胖适应症已进入临床 III 期阶段。GLP-1 靶点口服药物 HRS-7535 关于 2 型糖尿病研发进入临床 II 期阶段；INSR/GLP-1R 双靶点药物 HR17031 关于糖尿病的研发、GIP/GLP-1 双靶点药物 HRS9531 关于 2 型糖尿病研发均进入临床 II 期阶段；GCGR/GLP1 双靶点药物关于糖尿病的研发进入 I 期阶段。

2023Q1 业绩迎来拐点。2022 年实现营业收入 212.75 亿元（-17.87%），归母净利润 39.06 亿元（-13.77%），扣非归母净利润 34.10 亿元（-18.33%），主要系仿制药集采及创新药医保降价影响。

2023Q1 实现营业收入 54.92 亿元 (+0.25%)，归母净利润 12.39 亿元 (+0.17%)，扣非归母净利润 12.20 亿元 (+3.40%)，拐点已至。

### 恒瑞医药代谢领域GLP-1靶点在研管线

产品	靶点	适应症	临床前	IND	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
诺利糖肽	GLP-1RA	肥胖	—————▶				
HRS-7535	GLP-1 (口服)	2型糖尿病	—————▶				
HR17031	INSR/GLP-1R	糖尿病	—————▶				
HRS9531	GIP/GLP-1	2型糖尿病	—————▶				
SHR-1816	GCGR/GLP-1	糖尿病	—————▶				

### 3、信达生物：GCGR/GLP-1R 双重激动剂临床疗效优异

**产品管线丰富，坚定全球创新。**信达生物成立于 2011 年，2018 年在港交所上市。产品管线丰富，聚焦肿瘤领域，战略布局心血管及代谢、自身免疫、眼科等慢病领域；涵盖 35 个创新分子研发，其中 8 个产品已上市，3 个产品已提交 NDA，5 个产品进入关键性临床。自研创新平台，提供研发引擎。国清院已搭建差异化 ADC 技术平台，其中 IBI-343 (CLDN18.2ADC) 已进入国际化临床。加强国际化合作。公司已与礼来、赛诺菲等国际药企达成战略合作，坚定全球创新发展。

**GCGR/GLP-1R 双重激动剂临床疗效优异。**玛仕度肽 (Mazdtide) 是一种 GCGR/GLP-1R 双重激动剂，由信达生物及礼来共同研发。目前关于 2 型糖尿病及减重两项适应症均处于临床 III 期阶段。两项适应症的 II 期临床研究均表现出良好安全性、强劲的减重及降血糖效果，且兼具多重代谢获益。(1) 2 型糖尿病：试验组 HbA1c 水平较基线变化的最小二乘均值为 -1.54%；(2) 减重：试验组体重相对基线百分比变化的最小二乘均值为 11.6% (9.85 公斤)。

**商业化产品快速放量，现金流充足。**2022 年实现营业收入 45.56 亿元 (+6.7%)，其中产品收入在受疫情及达伯舒医保价格调整影响下仍实现 41.39 亿元 (+3.4%)，得益于商业化产品组合的持续放量及新产品市场覆盖率的提升。2022 年末公司现金流及短期金融资产约为 91.66 亿元，其中包括与赛诺菲战略合作收到的 3 亿欧元的股权投资，财务状况稳健。

### 5、诺泰生物：具备特色多肽原料药优势，自研布局 GLP-1RA

**聚集多肽+小分子药物，自主研发+定制研发。**诺泰生物成立于 2009 年，2021 年在上交所科创板上市。公司聚焦多肽药物及小分子化药，将自主研发与定制研发相结合。自主选择产品方面，围绕糖尿病、心血管疾病、肿瘤等疾病领域方向布局仿制药及创新药的研发；在研项目 24 项，其中原料药 14 项、制剂

10项。定制类产品及技术服务方面，在艾滋病、肿瘤、关节炎等重大领域为全球创新药企提供高级医药中间体/原料药的CDMO服务，开展研发、技术支持的项目59个。

**具备特色多肽原料药优势，自研布局GLP-1RA。**多肽原料药方面，公司司美格鲁肽及利拉鲁肽原料药已在CDE登记及取得美国DMF编号，面向全球市场；Tirzepatide原料药已完成立项及工艺研究；利拉鲁肽等长链修饰多肽药物单批次产量已超5公斤，达到行业先进水平，在产能、质量及成本方面极具优势。仿制药制剂方面，利拉鲁肽及司美格鲁肽在研发中。创新药方面，自研GLP-1RA新药SPN009临床申请已获批准；以GLP-1/GIP双靶点创新药SPN007专利技术已与外部达成合作。

**自主选择类收入快速增长，定制类收入待恢复。**公司2022年实现营业收入6.51亿元(+1.15%)，其中自主选择产品收入2.56亿元(+95.57%)，定制类产品及技术服务收入3.92亿元(-23.27%)；归母净利润1.29亿元(+11.89%)；扣非归母净利润0.83亿元(-20.74%)。2023Q1实现营业收入2.08亿元(+54.98%)，归母净利润0.21亿元(+30.56%)，扣非归母净利润0.23亿元(+84.35%)。

## 5、信立泰：自研GLP-1R偏向激动剂，有望增强用药依从性

**深耕慢病领域，迎来创新收获期。**信立泰成立于1998年，2009年在深交所上市。聚焦慢病领域，布局涵盖心血管四大领域（脑血管、心血管、心脏实体、外周血管）及六大科室（心内科、心外科、神内科、神外科、肾内科、血管外科）；另布局的植入介入器械产品，正准备分拆上市。持续研发投入，迎来创新收获期。2022年研发投入9.17亿元(+32.69%)，主要在研项目约60项，其中进入临床III期及以后的产品有6个。另自研产品海外临床稳步推进。

**自研GLP-1R偏向激动剂，有望增强用药依从性。**SAL0112为公司自主研发的GLP-1R口服小分子偏向激动剂，具有与多肽类GLP-1RA相似的药理作用；与肽类注射剂相比，SAL0112将通过改善2型糖尿病的给药途径，提高患者用药便利性，增强用药依从性；目前关于2型糖尿病及减重适应症的研发均处于临床I期阶段。此外，公司进展较快的产品为苯甲酸复格列汀片（DPP-4抑制剂），关于2型糖尿病适应症已提交NDA；度拉糖肽类似药SAL015关于糖尿病的研发进入临床III期阶段，减重适应症处于临床I期。

信立泰代谢领域在研管线

产品	靶点	适应症	临床前	IND	临床I期	临床II期	临床III期	上市申请
苯甲酸复格列汀	DPP-4	2型糖尿病	→					
SAL0112	GLP-1R	2型糖尿病&减重	→					
SAL015	GLP-1R	2型糖尿病	→					
		减重	→					
SAL0125	/	2型糖尿病&减重&NASH	→					

## 6、丽珠集团：司美格鲁肽类似药有望2025年获批

**聚焦创新药及高壁垒复杂制剂研发。**丽珠集团成立于1985年，1993年A股上市，是集研产销为一体的综合医药集团。业务布局多元化，公司业务涵盖化学制剂、生物制品、特色原料药、中药、诊断试剂等几大板块。积极创新转型，公司不断加大创新投入，持续聚焦创新药及高壁垒复杂制剂的研发，目前高壁垒复杂制剂及生物制品在研管线15项。

**司美格鲁肽类似药有望 2025 年获批。**公司司美格鲁肽类似药关于糖尿病适应症的研发已进入临床Ⅲ期阶段，在研进度位于前列，后续考虑布局减重适应症。目前仅有原研药的 2 型糖尿病适应症获批上市（减重适应症已于近期提交 NDA）。公司基于长期积累的发酵原料药技术优势，在司美格鲁肽原药及制剂方面均已具备稳定的生产工艺水平及能力，未来有望成为重磅品种。

**2023Q1 短期业绩承压，看好全年稳步发展。**2022 年实现营收 126.3 亿元（+4.69%），归母净利润 19.09 亿元（+7.53%），扣非归母净利润 18.8 亿元（+15.57%）。2023Q1 实现营收 34.13 亿元（-1.90%），归母净利润 5.82 亿元（+5.17%），扣非归母净利润 5.70 亿元（+1.59%）。2023Q1 受春节承压及疫情影响，短期业绩略有下滑。考虑到公司创新研发陆续进入收获期，看好公司全年增长趋势。

## 7、圣诺生物：具有多肽合成及修饰核心技术优势

**拥有自主多肽合成及修饰核心技术。**圣诺生物成立于 2001 年，2021 年在科创板上市。公司以多肽创新药 CDMO 服务为重点、多肽仿制药为核心，聚焦消化系统、免疫系统疾病、抗肿瘤等重大疾病领域。多肽 CDMO 服务方面，拥有自主多肽合成及修饰核心技术，具备全流程研发管线和全产业链平台，可实现规模化生产；已为创新药企提供 40 余个药学研究服务，其中 1 个获批上市，18 个进入临床。多肽原料药及制剂方面，已拥有 16 个自研的多肽类原料品种；研发储备丰富，已有 11 个产品申报注册批件，在研项目 19 项。

**在多肽原料药及多肽 CDMO 领域具备较强竞争力。**多肽创新药 CDMO 方面，服务于创新药企多肽产品关于糖尿病适应症的研发，其中派格生物聚乙二醇化艾塞那肽注射液已进入临床Ⅲ期；奥达生物 Exd391209 注射液已进入临床 I 期。多肽原料药方面，利拉鲁肽已完成 DMF 备案美国及国内原料药登记，出口欧美等国际市场；艾塞那肽已完成国内原料药登记。多肽制剂方面，艾塞那肽注射液已申报生产，利拉鲁肽原料药及注射液在临床试验中，司美格鲁肽原料药及注射液处于临床前阶段。

**原料药出口快速放量，制剂受集采拖累。**2022 年公司实现营业收入 3.96 亿元（+2.38%），归母净利润 0.64 亿元（+5.28%），扣非归母净利润 0.57 亿元（-2.59%）；分产品来看，原料药出口快速放量（+55.24%），受集采影响制剂（-24.16%）有所拖累。2023Q1 公司实现营业收入 0.82 亿元（+0.96%），归母净利润 0.14 亿元（-1.82%），扣非归母净利润 0.06 亿元（-48.25%）。

## 8、翰宇药业：聚焦多肽研发，坚持仿创结合

**聚焦多肽研发，坚持仿创结合。**翰宇药业成立于 2003 年，2011 年在深交所上市。公司坚持仿创结合，以多肽药品为核心，布局妇产生殖、消化止血、代谢类及抗感染四大治疗领域，多肽药物批件（24 个）、新药证书（9 个）和临床批件（17 个）数量国内领先。公司高度重视研发，2022 年研发费用 1.59 亿元（+50.15%），占营收比重达 22.53%。

**多肽领域具备技术领先优势，可实现规模化生产。**公司作为多肽领域重要原料药供应商，在多肽原料药合成技术方面具有较高技术壁垒，已掌握专有多肽规模化生产核心技术，打造多肽药物原料制剂一体化全产业链开发平台，为内生+外延项目提供坚实保障。

**特色原料药出海步伐加快。**随着多款特色原料药远销海外，原料药业务增速迅猛，由 2020 年 0.27 亿元增至 2022 年 0.90 亿元，CAGR 达 82.57%。目前原料药已获得 16 个美国 DMF、5 个欧盟 DMF、5 个欧盟 CEP，为出海打下良好基础，2022 年公司海外收入 0.79 亿元（+68.86%）。以利拉鲁肽为代表的多肽重磅药物，随着原研药专利到期临近，出口订单有望迎来高增长。



## 七、参考研报

1. 国联证券-医药生物行业：降糖减肥双线开花，GLP~1RA 开启成长新周期
2. 华金证券-减重药物行业深度报告：GLP~1 药物，推动减重市场持续扩容
3. 安信证券-生物医药 II 行业：GLP~1 多肽应用领域逐渐扩展，产业链投资价值凸显
4. 德邦证券-医药生物行业多肽产业链：减肥适应症扩容行业，投资机会风起云涌
5. 民生证券-医药行业 GLP~1 系列专题：多肽药物研发演变
6. 西部证券-医药生物行业 GLP~1 药物系列专题报告：降糖减肥 GLP~1 药物及上游产业链价值分析

免责声明：以上内容仅供学习交流，不构成投资建议。